

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°
843

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean-Bernard FLEYS

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Ancien Interne des Hôpitaux de la Seine (St-Denis)

Né le 28 Juin 1907, à CLION (Indre)

Contribution à l'étude
du Cancer de l'Estomac
à forme anémique

Président : M. Noël FIESSINGER, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1935

128

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean-Bernard FLEYS

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Ancien Interne des Hôpitaux de la Seine (St-Denis)

Né le 28 Juin 1907, à CLION (Indre)

Contribution à l'étude
du Cancer de l'Estomac
à forme anémique

Président : M. Noël FIESSINGER, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1935

DoyenG. ROUSSY.

I. — Professeurs

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFENEAU
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-
	LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maur. VILLARET
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.	
BÉNARD Henri	Pathologie médicale.	GAYET	Physiologie.
BERNARD Et...	Pathologie médicale.	GIROUD	Histologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
CATHALA	Pathologie médicale.	HAZARD	Pharmacologie.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.	HUGUENIN ...	Anatomie pathologique.
DOGNON	Physique.	JOANNON	Hygiène.
FEY	Urologie.	LABBE Henri..	Chimie biologique.
GALLIARD	Parasitologie.	LACOMME	Obstétrique.
GASTINEL	Bactériologie.	LANTUEJOUL..	Obstétrique.
DE GAUDART ..	Pathologie chirurgicale.	LAROCHE Guy.	Pathologie médicale.
D'ALLAINES.			



MM.		MM.	
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.	PIÉDELIEVRE	Médecine légale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.	PORTES	Obstétrique.
LEVY (M ^{re} J) ..	Pharmacologie.	RICHET	Physiologie.
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie.	SANNIE	Chimie biologique.
MOREAU	Pathologie médicale.	SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.	TROISIER	Pathologie expérimentale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.	TURPIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.	VIGNES	Obstétrique.
PETIT-		WILMOTH	Pathologie chirurgicale
DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.	BESANÇON (J.).	Hydrologie.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LEROUX	Anatomie pathologique
BUSQUET	Pharmacologie.	NEVEU-	
CHAILLEY-		LEMAIRE ...	Parasitologie.
BERT	Physiologie.		

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale
ALAJOUANINE.		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER ..	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	} Clinique obstétricale
LIAN		VELTER	
VALLERY-RADOT		ECALLE	
(Pasteur).		GUENIOT	
SEZARY		LE LORIER	
		LEVY-SOLAL ...	
		METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.	
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PÈRE, A MA MÈRE

Qui furent mes premiers maîtres
et auxquels je dois tout, faible té-
moignage de ma reconnaissance et
de mon affection.

A MA FEMME

A MES CAMARADES D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

MEIS ET AMICIS

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR NOËL FIESSINGER
Professeur de Pathologie expérimentale et comparée
Médecin de l'Hôpital Necker

Qui a bien voulu me faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Respectueux hommage de son élève reconnaissant.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEAN TROISIER
Médecin de l'Hôpital Beaujon, Clichy

Qui m'apprit à étudier la Médecine avec ferveur et me la fit aimer.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HENRI BÉNARD
Médecin de l'Hôtel-Dieu

Qui m'a inspiré le sujet de ce travail et m'a guidé dans sa réalisation.

En bien vif témoignage de reconnaissance.

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR TISSIER
*Chef du Laboratoire d'Anatomie Pathologique
de la Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu*

En remerciement de l'aide qu'elle
m'a si aimablement apportée pour
la partie histologique de cette thèse.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Externat des Hôpitaux de Paris :

MM.

LE DOCTEUR CHIFOLIAU (1928) ;
LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TROISIER (1929) ;
LE DOCTEUR COURCOUX (1930) ;
LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOUQUIN (1930) ;
LE DOCTEUR HOUDARD (1931) ;
LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LE LORIER (1931) ;
LE PROFESSEUR FIESSINGER (1932).

Internat de l'Hôpital de Saint-Denis :

MM.

LE DOCTEUR DERMER (1933) (*in memoriam*) ;
LE DOCTEUR DE VADDER (1934-1935).

Souvenir respectueux et reconnaissant.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LEPENNETIER
Electro-Radiologiste des Hôpitaux de Paris

A MM. LES DOCTEURS ARCHAMBAUD, BERCOVICI,
BLUM, BRALEZ, COMBES, GAUCHER, PERRIN,
PILLIERE

*Médecins, Chirurgien et Spécialistes
de l'Hôpital de Saint-Denis*

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE du CANCER de l'ESTOMAC à FORME ANÉMIQUE

INTRODUCTION

Le cancer de l'estomac à forme anémique a été individualisé depuis longtemps. Déjà SÖRENSEN en 1876, puis QUINCKE en 1880, enfin BOUVERET en 1893 l'étudièrent, mais ce furent les travaux d'HAYEM et de ses élèves, qui, l'individualisant nettement dès 1897, crurent même pouvoir le différencier, de par la seule formule sanguine, d'avec l'anémie pernicieuse cryptogénique.

Depuis, les travaux de BEZANÇON et LABBÉ, d'AUBERTIN, les thèses de BLANC et de VILLEBRUN, à Paris, de VEYRASSAT et de REGNAULT à Lyon et surtout les travaux de PARMENTIER et CHABROL et la thèse de MARCORELLES (1910) mirent au point le tableau de l'anémie au cours des cancers gastriques et du cancer à forme anémique.

MARCORELLES, suivant les travaux de l'école allemande (EPSTEIN, FRESE, KURPJUWEIT) qui dataient du début du siècle, divisa en deux parties l'étude du cancer de l'estomac à forme anémique, selon qu'il était ou non exempt de métastases dans la moelle osseuse.

La pathogénie de cette forme spéciale de cancer ne retint pas moins l'attention des cliniciens, et depuis les hypothèses émises par HAYEM, bien des théories ont tenté d'expliquer la coexistence d'un cancer gastrique et d'une anémie grave, cette dernière prenant le premier plan du tableau clinique.

Récemment les travaux de LOEPER et de ses collaborateurs sur les hémolysines du sang des cancéreux et leur origine vraisemblable, les découvertes de CASTLE et de l'école américaine sur la fonction hématopoïétique de l'estomac, les recherches de l'école lyonnaise avec MARTIN, PAVIOT, LEVRAT, DECHAUME, BEN-RAÏS sur les cancers à métastases dans la moelle des os, ont donné à ce sujet un regain d'actualité.

Nous nous proposons ici de décrire ce qui nous paraît subsister des travaux et théories du début de ce siècle en y ajoutant ce que les recherches actuelles leur ont apporté de nouveau, puis, de tirer d'un cas récemment observé et de diagnostic particulièrement difficile de cancer de l'estomac à forme anémique, avec métastases dans la moelle osseuse, les enseignements qu'il nous paraît comporter.

CHAPITRE PREMIER

LE CANCER DE L'ESTOMAC A FORME ANÉMIQUE SANS SIGNES DE MÉTASTASES OSSEUSES

Depuis HAYEM, on comprend sous le nom de cancer de l'estomac à forme anémique, non pas une anémie par cachexie cancéreuse, mais les cas particuliers dans lesquels l'anémie est prédominante, précoce, si bien que pendant un certain temps, elle peut n'être que le seul symptôme appréciable.

Les caractères de précocité et d'intensité suffisent à caractériser cette forme.

Quant aux troubles gastriques ils ne tiennent généralement qu'une place peu importante, pouvant se confondre avec les symptômes digestifs de l'anémie à type Biermer, ou même manquer complètement.

Age. — Cette forme spéciale de néoplasme survient chez des sujets généralement plus jeunes que ceux atteints d'un cancer de l'estomac à forme banale. L'âge moyen, dans les observations que nous avons étudiées se situe entre 46 et 47 ans ; mais notons d'emblée que le cancer de ce type peut se rencontrer avec une certaine fréquence chez l'adulte jeune (31 ans dans un cas de BLANC, 26 ans dans l'observation de CARNOT, BÉNARD et BOLTANSKI), plus rarement aux environs de la soixantaine (58 ans dans un cas de BOSQUIER, 57 ans dans l'observation de NORDMAN et COULOIS) et même au delà (61 ans dans une observation d'HAYEM ; 68 ans : SERGENT et LEMAIRE).

Antécédents. — Il n'existe guère d'antécédents plus spécialement remarquables chez de tels sujets ; on a cité des cas de tuberculose pulmonaire antérieure, d'abcès froid (BOSQUIER), d'affections respiratoires quelconques, d'alcoolisme (VEDEL), de misère physiologique, d'albuminurie (SERGENT et LEMAIRE, BOSQUIER), de rhumatisme articulaire aigu (ROUBIER).

Quelquefois il existe des antécédents gastriques qui peuvent faire penser à un ulcère ancien, mais ceci est surtout fréquent dans la forme anémique de l'ulcéro-cancer que nous étudierons plus loin.

Peut-on parler d'une prédisposition de terrain ou familiale ? P.-E. WEIL et M. LAMY ont signalé le cas d'une malade atteinte de cancer de l'estomac à forme anémique, dont une sœur avait présenté une anémie grave à la suite de trois séries de 914, et dont une autre sœur habitant la province et qui n'avait pu de ce fait être examinée, aurait présenté aussi une anémie grave d'origine demeurée obscure.

Un autre cas est celui rapporté par BOROVARISTEA-FELKLOVA : c'est l'histoire d'une famille où le père fut atteint d'un cancer de l'estomac, le fils aîné d'un cancer gastrique avec anémie pernicieuse et dont, parmi les trois autres fils achyliques, deux sont atteints d'une anémie pernicieuse. Toujours est-il que les observations de ce genre demeurent exceptionnelles.

SYMPTOMATOLOGIE

Début. — Le début de l'affection se fait de manières extrêmement diverses :

Parfois il n'existe pas à vrai dire de symptômes éloignés ; le sujet a remarqué seulement l'apparition d'une asthénie croissante, et sa pâleur a été notée par son entourage. Quelquefois il s'agit (ROUBIER) d'une femme dont la pâleur déjà notable s'est rapidement

accentuée, en même temps que ses forces diminuaient.

Souvent aussi à ces symptômes se joint une certaine diminution de l'appétit. Ce n'est généralement pas une anorexie vraie, un dégoût pour certains aliments ; parfois marquée, le plus souvent de peu d'importance et rattachée par le malade à sa fatigue générale, elle peut être complètement absente (MÉNÉTRIER et AUBERTIN, OLIER, MONNIER et POUMIER, VEDEL).

L'amaigrissement est pratiquement constant, mais le plus souvent le sujet n'en tient que peu compte, soit qu'il ait été peu notable, soit qu'il ait été masqué par un certain degré de bouffissure des téguments qui fait illusion. Les cas, rares à vrai dire, où il est très marqué (22 kilos dans l'observation d'OLIER) mettraient plus facilement sur la voie du diagnostic.

L'apparition d'un œdème précoce n'est pas rare ; ce peut être le premier symptôme remarqué : œdème malléolaire (que l'on retrouve noté dans de nombreuses observations), survenant le soir, pouvant demeurer strictement localisé ou se généraliser, masquant plus ou moins l'amaigrissement.

Parfois le début peut se faire par des douleurs de siège et de caractère banal : dans le dos et les flancs, entre les épaules, ne présentant ni constance ni périodicité, ou par des symptômes rattachés directement à l'asthénie croissante du sujet : bourdonnements d'oreille, vertiges, palpitations, dyspnée d'effort.

Il n'existe rien dans ces divers ordres de symptômes, sauf l'amaigrissement, qui puisse attirer nettement l'attention vers le cancer gastrique, surtout étant donné l'âge moyen des malades. Cette symptomatologie peut demeurer telle durant plusieurs mois, jusqu'au moment où le sujet va consulter. Parfois cependant s'y mêlent des signes gastro-intestinaux plus ou moins marqués, et d'ailleurs très variables.

Le plus fréquemment, il ne s'agit que de troubles

gastriques vagues : pesanteurs après les repas, lenteur des digestions qui s'accompagnent de somnolence, de bâillements ; on a même signalé des douleurs préprandiales calmées un instant par l'ingestion d'aliments, et, au contraire, des douleurs tardives peu marquées ; de tels symptômes peuvent s'accompagner de régurgitations de liquide acide ou de salive, de nausées.

Il est plus rare, mais non exceptionnel, de trouver des signes plus nets qui d'ailleurs fréquemment disparaîtront ou diminueront d'intensité ; en outre ils présentent une grande irrégularité dans leurs caractères et leurs périodes d'apparition ; ce peuvent être des vomissements abondants, alimentaires ou bilieux, une diarrhée permanente (ROUBIER), ou au contraire une constipation opiniâtre ; parfois un accident brutal à type d'hématémèse ou d'épistaxis qui peut remonter à fort longtemps lorsque le malade consulte et qui est demeurée isolée et sans suite.

Plus difficile encore est de rapporter à la cause exacte l'accentuation chez un alcoolique de symptômes fonctionnels anciens : pituites, régurgitations, comme dans l'observation de VEDEL.

LE NOIR, BARIETY et MANOUL ont constaté chez un malade l'existence d'une dysphagie à type œsophagien.

Dans l'ensemble d'ailleurs, l'histoire de la maladie, lorsqu'on voit le malade pour la première fois, demeure confuse ; mais ce qui frappe dès l'abord chez le malade qui consulte, c'est l'état d'anémie profonde qu'il présente et qui domine la scène clinique.

Examen. — Le teint est extrêmement pâle, le plus souvent blanc, « pâleur de mort », selon l'expression maintenant classique ; plus rarement il est jaunâtre, cireux, mais ne rappelle ni le teint verdâtre des chlorotiques, ni la couleur jaune paille des autres cancéreux, exceptionnellement il est grisâtre ou terreux.

Les conjonctives sont exsangues, les sclérotiques peuvent présenter un certain degré de subictère (PARMENTIER et CHABROL), les lèvres et les muqueuses sont blanches, la langue blanchâtre, souvent saburrale.

La peau est sèche à la vue et au toucher, deshydratée, écailleuse ; elle a tendance à desquamer, garde le pli si on la pince entre deux doigts ; mais ce symptôme peut être masqué par l'œdème qui varie dans ses localisations ; l'œdème malléolaire, nous l'avons vu, est de beaucoup le plus fréquent, mais l'infiltration peut aussi atteindre la face postérieure des jambes et des cuisses (surtout après un séjour prolongé au lit), les lombes et la figure ; plus rarement il se fait des épanchements dans la plèvre et le péritoine ; et l'on a même pu individualiser une forme avec anasarque.

Les ongles sont épaissis, fendillés, friables, les cheveux secs et cassants (PARMENTIER et CHABROL).

L'asthénie est manifeste dès les premières paroles du sujet. Celles-ci entraînent rapidement un certain degré de dyspnée ; le moindre geste est pénible et on a signalé des lipothymies au cours de l'examen ; plus tard même la voix devient comme soufflée et le sujet inerte dans son lit a peine à se mouvoir ; dans les cas extrêmes, si on le fait asseoir, il retombe sur son oreiller.

L'amaigrissement doit être recherché, il apparaît comme peu marqué, à peine décelable parfois et l'embonpoint apparaît comme « très satisfaisant » (MONNIER et POUMIER).

Souvent la température du malade est normale. A. KROCKIEWICZ pourtant a signalé dans un cas de ce genre une fièvre inconstante, atypique, de 38°2 à 39°, à maxima indifféremment le soir ou le matin et ayant duré un mois, puis suivie d'hypothermie jusqu'à la mort. HAYEM (1907) a signalé également un cas où la température oscilla entre 37°5 et 38°. Nous relevons

encore 39° chez un malade de KURPJUWEIT. Le malade de LÉON KINDBERG et GARCIN avait une fièvre irrégulière, procédant par accès de courte durée, avec clochers : 38°, 38°6, 39° même, survenant le plus souvent vers 6 heures du soir, avec frissons et sueurs. Nous trouvons encore signalées des températures de 38° à 39° dans l'observation de CARNOT, BÉNARD et BOLTANSKI ; de 38°4 dans une observation de BOSQUIER ; des crochets thermiques ayant atteint 38°6, 38°9 dans une observation de LÉPER et DE SÈZE, une température persistante de 38°7 chez le malade étudié par OLIER dans sa thèse ; MONNIER et POUMIER invoquent comme HAYEM une action toxi-infectieuse pour expliquer la température régulièrement continue de leur malade. Mais dans la plupart des autres cas il existait quelques symptômes pulmonaires (râles aux bases) ou même des épanchements pleuraux (BOSQUIER).

Le pouls est généralement rapide, légèrement dissocié d'avec la température (90 à 100 avec une température normale), la tension artérielle est le plus souvent faible.

En somme on se trouve en présence de deux grands symptômes : anémie et asthénie très marquées, qui occupent le premier plan du tableau clinique, alors que les troubles digestifs n'y tiennent généralement qu'un rôle effacé, hors de proportion en tout cas avec l'intensité des deux premiers symptômes signalés, et que l'amaigrissement apparaît comme peu marqué.

Le reste de l'examen n'éclaire pas beaucoup le diagnostic.

L'examen de l'abdomen ne montre le plus souvent rien d'anormal dans la région épigastrique : parfois cependant on peut y trouver une légère douleur à la pression forte ou à la décompression ; dans certains cas on sent un peu de résistance et un léger degré de contracture du grand droit au-dessous du rebord cos-

tal ; exceptionnellement le malade de CLERC et GY avait l'estomac dilaté, celui de VEDEL avait une douleur généralisée à tout l'abdomen ; cette douleur était d'ailleurs nettement plus marquée au niveau de la région épigastrique. Pourtant la tumeur a pu parfois être sentie, mais seulement dans les tout derniers jours précédant la mort ; on ne la retrouve pas à la période d'état de l'affection.

Le foie est parfois un peu gros ; on ne retrouve à son niveau ni résistance anormale, ni douleur localisée. La rate est normale, parfois un peu augmentée de volume.

L'examen du thorax est d'importance secondaire ; il peut ne montrer aucun symptôme anormal. Toutefois les bruits du cœur peuvent être faibles ; il peut exister un bruit de galop. MONNIER et POUMIER signalent chez leur malade plusieurs crises de tachycardie paroxystique avec élévation de la température à 39°-40° et rythme embryocardique. Surtout on peut noter l'existence de souffles généralement systoliques et siégeant à la pointe (VEDEL ; ROUBIER ; P. E. WEIL et LAMY). Les souffles anémiques peuvent être retrouvés au niveau des jugulaires et même de l'œil tout comme dans l'anémie pernicieuse à type Biermer. Ils n'existeraient pas pour HANOT et LION. Toutefois, on ne peut guère les considérer comme un signe particulier à l'anémie pernicieuse, « malgré l'opinion de HAYEM qui en faisait un signe différentiel » (MARCORELLES). Signalons enfin que le thrill jugulaire a été souvent observé.

Nous avons vu qu'il pouvait exister des symptômes pulmonaires, le plus souvent légers : râles, expiration prolongée au sommet (VEDEL), ou graves : épanchements. Ils expliquent en partie les cas où la température est anormalement élevée. Dans le cas de SERGENT et LEMAIRE, le sujet accusait en plus une dyspnée très

marquée ; l'anémie se compliquait ici d'anasarque et le sujet était un albuminurique ancien.

Les autres symptômes signalés sont extrêmement variables : en dehors de l'asthénie et de la torpeur, il n'existe pas de troubles du système nerveux central ; l'intelligence est intacte, le malade répond bien aux questions ; les réflexes peuvent être exagérés (VEDEL) et on a même signalé un syndrome de dégénérescence des cordons postéro-latéraux de la moelle comme dans l'anémie pernicieuse la plus authentique (J.-L. GARVEY et I.-D. STERN).

On ne retrouve pas d'ordinaire de ganglions axillaires ou sus-claviculaires ; il faut noter en particulier l'absence du ganglion de Troisier. Le malade de NORDMAN et COULOIS présentait cependant des ganglions durs « gros comme des noisettes ».

L'examen des urines, sauf dans les cas de lésion rénale antérieure, ne révèle rien d'anormal. L'examen oculaire peut montrer des hémorragies rétiniennees (EWALD) et on a pu noter une tendance aux ecchymoses. D'autre part la recherche des hémorragies gastriques occultes par les réactions classiques est généralement positive ; pour AUBERTIN ce symptôme, accompagné d'un tableau analogue à celui que nous venons de décrire, signe le diagnostic de cancer de l'estomac. Une réaction négative, soit dans le liquide gastrique, soit dans les matières, ne prouve au contraire rien et « les résultats négatifs des épreuves de laboratoire n'ont qu'une valeur restreinte » (WEISSENBACH).

Nous verrons au diagnostic quel appoint l'examen radiologique peut apporter pour confirmer l'hypothèse de cancer de l'estomac à forme anémique.

HÉMATOLOGIE. — Le syndrome hématologique seul pourrait trancher le diagnostic dans certains cas (BOUVERET et DEVIC).

Dès la prise de sang pour l'examen au laboratoire, le sang apparaît comme pâle, fluide, il s'étale sur la peau et semble dilué.

Globules rouges. — Le symptôme capital est la diminution plus ou moins marquée du nombre des globules rouges ; la moyenne des examens donne une richesse en globules rouges qui varie entre 1.500.000 et 2.000.000. Mais cette diminution ne présente nullement un rapport constant avec la gravité des symptômes observés. Encore faut-il bien s'entendre sur ce chiffre ; il n'est pas rare en effet qu'un examen du sang, fait lorsque l'affection n'est qu'à son début clinique, donne des chiffres nettement plus élevés : 3 à 4 millions et même plus. D'autre part, dans certains cas extrêmes, nous notons une hypoglobulie beaucoup plus marquée allant jusque 762.000 globules rouges (HAYEM), 800.000 (BOSQUIER), 840.000 (Olga STEMPELIN), 890.000 (LEMAIRE), 900.000 (CORNIL), AUBERTIN dit dans sa thèse que les valeurs extrêmes se rencontrent plutôt dans l'anémie pernicieuse idiopathique que dans l'anémie symptomatique d'un cancer, sauf dans quelques cas. Enfin ce nombre d'hématies peut, pour quelque temps, varier favorablement, sous l'influence du repos, du traitement général et symptomatique. Nous aurons l'occasion d'y revenir. Toujours est-il que des malades comme ceux observés par KROCKIEWICZ, HAYEM, LÉON KINDBERG et GARCIN, BOSQUIER, ont pu présenter des augmentations passagères et parfois déconcertantes du nombre des globules rouges ; pourtant l'anémie cancéreuse ne présente aucune tendance spontanée à l'augmentation du nombre des hématies, bien au contraire.

La quantité d'hémoglobine contenue dans le sang est, elle aussi, notablement diminuée, de façon variable toutefois par rapport au nombre des globules rouges.

Et la question demeure controuvée de savoir si la valeur globulaire est augmentée ou diminuée.

HAYEM et ses élèves ont fait, aux premiers temps de leurs recherches, un signe distinctif d'avec la maladie de Biermer, de la diminution de la valeur globulaire. Dans l'anémie pernicieuse idiopathique, elle est en effet plus grande que l'unité. HAYEM lui-même d'ailleurs abandonna plus tard cette opinion et il semble actuellement que la connaissance de la valeur globulaire ne peut être un élément généralement certain de différenciation entre l'anémie cryptogénétique et l'anémie secondaire cancéreuse. Nous trouvons des chiffres très variables selon les auteurs: SCOTT: 1; MOUISSET: 1,25; ROUBIER: 1; VEDEL: 1,49; LENOIR: 1,33; DESPLAS: 1,20; OLIER: 1,13. CORNIL aussi l'a trouvée augmentée.

Pour BASTECKY et VARADI, la valeur globulaire est aux environs de l'unité et parfois plus élevée que 1.

Au contraire, d'autres auteurs l'ont trouvée diminuée (BLANC: 0,22). MACH et KLAJÈS admettent encore que la diminution de la valeur globulaire est caractéristique des anémies secondaires.

Pour CHEVALIER, toute anémie qui devient de plus en plus intense tend à l'hyperchromie et toute anémie qui s'améliore nettement devient hypochrome.

PARMENTIER et CHABROL estiment que la valeur globulaire dépend essentiellement du processus de réparation sanguine qui s'oppose à la déglobulisation: apparition de globules géants plus riches en hémoglobine que les globules normaux si bien que la valeur globulaire devient supérieure à un; pourtant ce caractère n'est pas constant.

En somme on ne peut établir de rapport entre la cause de l'anémie et la valeur globulaire, et une valeur élevée se rencontre fréquemment dans les cas de cancer de l'estomac à forme anémique. Dans la forme

banale du cancer gastrique, au contraire, la valeur globulaire est le plus souvent diminuée.

En même temps que la diminution du nombre des globules rouges, on note presque constamment diverses modifications de ceux-ci.

Les déformations globulaires sont parfois extrêmement marquées. Et cette poïkilocytose est de règle pour MARCORELLES. LE NOIR, LÉON KINDBERG et GARCIN ne l'ont pas retrouvée chez leurs malades, LEMAIRE également, non plus que l'anisocytose et la polychromatophilie.

Les variations de grandeur sont pourtant d'ordinaire assez marquées, avec tendance nette à la *microcytose*, l'apparition de globules géants demeurant beaucoup plus rare.

Enfin, comme dans l'anémie pernicieuse la plus banale, on note l'association de polychromatophilie et d'anisochromie. Signalons encore qu'HAYEM a découvert dans le sang de ces malades l'existence de globules rouges pseudo-parasitaires, se déplaçant dans la préparation par de lents mouvements de reptation, se déformant en oscillant lentement sur place.

L'apparition d'hématies nucléées est fréquente. Moins abondantes comme nous le verrons que dans les cas où existent des métastases osseuses, se présentant souvent sous forme de normoblastes, plus rarement d'hématoblastes, les hématies nucléées sont un indice de rénovation sanguine et on ne peut parler dans ces cas d'anémie aplastique (LÆPER, FAROY, DEBRAY). Leur présence est loin d'être constante. MÉNÉTRIER et AUBERTIN, HAYEM dans une observation de 1903, REGNAULT dans sa thèse, LÉON KINDBERG et GARCIN, ROUBIER, BOSQUIER dans une de ses deux observations, VEDEL, ne les ont pas retrouvées. Pourtant, elles existent généralement, mais en petit nombre (SERGENT et LEMAIRE, SCOTT, HAYEM (1907), CLERC et GY, LEMAIRE, CARNOT,

BENARD et BOLTANSKI, OLIER, BOSQUIER chez le second de ses malades).

L'élévation de leur taux au delà de 4 à 5 % du nombre des globules blancs, l'apparition de mégalo-blastes dont la proportion peut atteindre un tiers doivent faire penser à l'atteinte de la moelle osseuse par le processus néoplasique. KROCKIEWICZ et Olga STEMPELIN ont pourtant signalé dans cette forme de cancer anémique simple, l'existence ou l'abondance des mégalo-blastes.

MARCORELLES pensait que le nombre des hématies nucléées était particulièrement élevé lorsque la déglobulisation atteignait un degré plus intense. Mais cette opinion a été contestée et l'on peut, même avec un abaissement peu marqué du nombre des globules rouges, trouver des normoblastes dans le sang.

Le noyau de ces hématies nucléées apparaît d'ailleurs fréquemment comme modifié ; il peut être déformé, en feuille de trèfle, ou en karyokinèse.

La résistance globulaire aux solutions hypotoniques a fait aussi l'objet de nombreuses études. De rares auteurs, tels MALASSEZ et MARAGLIANO, l'ont trouvée diminuée. VEDEL a trouvé chez son malade tous les signes d'une anémie aplastique intense avec hyporésistance des hématies. Pour le plus grand nombre cette résistance est augmentée (VAQUEZ et LAUBRY). PARMENTIER et SALIGNAT puis WEIL et BLOCH admettent qu'elle est diminuée dans l'ulcère de l'estomac, mais augmentée dans le cancer. Pour Et. MAY, il n'existe d'ailleurs pas de parallélisme entre l'importance de la fragilité globulaire et l'intensité de la déglobulisation. MITROVITCH la trouve variable chez les cancéreux et ses variations ne semblent pas en rapport avec le degré de l'anémie. On peut trouver chez le même sujet des globules rouges très fragiles et d'autres très résistants. Ces modifications ne sauraient d'ailleurs être

liées à l'existence et à l'évolution d'un cancer dans l'organisme.

Notons que c'est généralement la limite inférieure d'hémolyse qui est abaissée, ce qui confirme pour LœPER, l'action d'une substance hémolytique. Il est certain que cette hypothèse est plus séduisante que celles qui attribuaient l'augmentation de la résistance globulaire, soit à l'anémie seule (ce qui d'ailleurs peut être vrai d'un point de vue plus général), soit à la toxoinfection due au cancer.

Coagulation. — L'étude des hématoblastes a été faite par HAYEM dès ses premières observations ; il croyait à ce moment pouvoir opposer leur diminution et l'irrétectilité du caillot au syndrome inverse de l'anémie biermérienne ; Olga STEMPELIN pourtant trouva que leur nombre et leurs dimensions étaient généralement augmentés. HAYEM objecta plus tard que cette augmentation n'était pas constante et que les hématoblastes apparaissaient par poussées au cours des anémies symptomatiques.

Pour MARCORELLES, la rétractilité du caillot est généralement normale, sauf lorsqu'il existe une diminution marquée et passagère de ce nombre des plaquettes.

Les recherches des auteurs modernes semblent confirmer cette opinion. Pour la majorité d'entre eux le nombre des plaquettes est normal (OLIER) ou augmentées (BASTECKY et VARADI, WEIL et BLOCH, AUBERTIN) et la coagulation est normale également.

La recherche du temps de saignement, du signe du lacet, ne montrent d'ailleurs pas non plus d'anomalies, sauf dans de très rares cas à tendance hémorragique ou ecchymotique marquée.

Globules blancs. — Le nombre des globules blancs est très variable. Dans plus de la moitié des cas on note une nette tendance à la leucocytose, « symptôme

classique des cancers viscéraux » (AUBERTIN). Pour VAQUEZ et LAUBRY, MARTENS, il y a une leucocytose allant de 10 à 15.000 globules blancs qui reconnaît pour cause l'infection secondaire). (La statistique de Mœewes donne 58 cas de leucocytose contre 21 de leucopénie pour 79 cas de cancers des voies digestives. Cet auteur note toutefois que la leucocytose n'est pas en rapport avec le degré de l'anémie ou la présence de métastases). MARCORELLES, qui cite des leucocytoses de 30 à 45.000, AUBERTIN (un cas de 55.000), OLIER, VEDEL, BASTECKY et VARADI ont trouvé également une nette tendance à la leucocytose.

D'autres auteurs donnent des résultats différents : nous avons signalé que pour AUBERTIN ce symptôme n'existe que dans la moitié des cas. KINDBERG et GARCIN n'en ont pas trouvé chez leur malade. BOSQUIER pour les deux cas qu'il rapporte a trouvé dans le premier de 9.500 à 12.000 globules blancs avec une anémie qui varia de 800.000 à 1.600.000 globules rouges (il attribue d'ailleurs cette leucocytose à un processus infectieux), dans le second 4.400 leucocytes avec un chiffre de globules rouges beaucoup plus élevé : 2.150.000.

En somme, dans la majorité des cas, il existe une leucocytose, mais son absence ne doit pas étonner.

La formule sanguine montre le plus souvent de la polynucléose ; c'est une polynucléose modérée (pour AUBERTIN, BASTECKY et VARADI), forte pour ALEXANDRE.

OLIER trouve 80 % de polynucléaires neutrophiles, MONNIER et POUMIER 76 %. Parfois cependant, on trouve un certain degré de mononucléose : soit tout à fait au début clinique de l'affection, soit accompagnant une déglobulisation intense et une forte leucopénie. Un malade de BOSQUIER avait une mononucléose de 47,8 %, les polynucléaires atteignaient seulement 48,7 % et le reste était composé de formes de

transition. VAQUEZ et AUBERTIN ont rapporté un cas où les polynucléaires n'atteignaient que 5 % des leucocytes et MENETRIER et AUBERTIN ont expliqué l'apparition de mononucléaires comme un signe de réaction myéloïde, car cette mononucléose portait surtout sur les grands et moyens mononucléaires ; en outre il existait de nombreuses formes de transition entre poly et mononucléaires.

On a signalé dans plusieurs cas une nette éosinophilie allant jusqu'à 5 et 6 % ; en moyenne elle ne dépasse guère 2 %.

Cette formule hématologique ne présente rien de très caractéristique, et rien ne permet à coup sûr de la différencier de celle d'une anémie cryptogénétique de type Biermer.

Plus rare est la présence de cellules anormales, en particulier de myélocytes, témoins, comme l'abondante réaction de globules rouges nucléés, d'une forte réaction médullaire. D'ailleurs une association de myélocytose et de réaction importante à type d'hématies nucléées, relève bien davantage de la forme avec métastases osseuses. Toutefois, dans nombre de cas où le cancer était très vraisemblablement limité à l'estomac, aux ganglions et à l'épiploon voisin, on note le passage dans le sang de myélocytes en quantité variable. MARCORELLES cite un cas où cette myélocytose avait atteint 9,3 %. Le malade de LEMAIRE avait une myélocytose à 12 %.

A côté des myélocytoses on a pu rencontrer encore des cellules de TÜRCK et de grands lymphocytes (AUBERTIN).

Dans la majorité des cas, l'hématologie du cancer de l'estomac à forme anémique s'établit donc comme suit :

pour les *globules rouges* : hypoglobulie marquée avec anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie ;

valeur globulaire le plus souvent *normale* ou à peine abaissée, pouvant même dépasser l'unité ;
résistance globulaire : normale ou augmentée ;
présence d'hématies nucléées ;
plaquettose normale ;
pour les *globules blancs* : leucocytose avec tendance à la polynucléose ; légère augmentation de l'éosinophilie ; possibilité de légère myélocytose.

EVOLUTION. — L'évolution spontanée de la maladie est très variable : souvent le malade est entré à l'hôpital avec un si mauvais état général qu'il meurt au bout de quelques jours, malgré les traitements, purement symptomatiques d'ailleurs, que l'on a pu instituer.

La durée de la maladie peut être plus longue, et la mort survenir dans l'intolérance gastrique et l'inanition, ou la cachexie progressive, parfois précipitée par un accident brutal : hématomèse, embolie, pneumonie grise (NORDMAN et COULOIS).

Il existe des cas d'évolution anormalement prolongée. MONNIER et POUMIER ont présenté l'observation d'un malade chez lequel l'anémie durait depuis trois ans, et qui huit mois après son entrée à l'hôpital présentait un état sensiblement identique à celui constaté lors de son arrivée, bien que le diagnostic radiologique ait été posé dès ce moment et qu'une tumeur épigastrique fût devenue perceptible.

Cette observation rappelle celle d'HAYEM où un sujet, amélioré en apparence après un séjour à l'hôpital, était sorti, avait repris son travail, puis rentrant à l'hôpital était mort en deux jours dans un syndrome péritonéal accusé.

Enfin certains malades auraient bénéficié de la chirurgie :

TUFFIER fit à un malade d'HAYEM une résection étén-

due, et le sujet se serait bien porté neuf ans encore après son opération.

BLANC, dans sa thèse, cite un cas analogue.

DESPLAS et SAVIGNAC ont rapporté en 1928 l'observation d'une femme de 60 ans qu'ils opérèrent d'un cancer de l'estomac à forme anémique. Il s'agissait d'une malade présentant depuis six mois environ quelques symptômes digestifs frustes, avec diminution de l'appétit, mais sans dégoût pour les aliments. L'examen radiologique montra une image lacunaire de la petite courbure, au niveau de l'antra prépylorique, avec déviation du pylore vers la gauche, et l'examen hématologique une anémie à 2.840.000 globules rouges avec 75 % d'hémoglobine (valeur globulaire : 1,20). Pas de déformations globulaires. Formule leucocytaire normale. A l'intervention les auteurs découvrirent un néoplasme postérieur, s'étendant de la petite à la grande courbure, occupant tout l'antra, ne rétrécissant pas le pylore ; il existait de gros ganglions de la petite courbure et de la chaîne gastro droite, mais la lésion était très mobile.

Ils firent une gastrectomie, les suites opératoires furent émaillées d'incidents sérieux : congestion pulmonaire, œdème des jambes, escarre sacrée, et surtout apparition d'une inappétence extrêmement marquée. Le malade sortit néanmoins au bout d'un mois et demi et son état général s'améliora au point que son poids en six mois augmenta de 14 kilos. Quant à la formule hématologique, elle subit les variations suivantes: de 2.840.000 avant l'opération, les globules rouges passèrent successivement à 2.962.000, 3.158.000, pour atteindre en six mois 4.240.000 par paliers successifs.

L'examen histologique montra une tumeur végétante développée aux dépens de la muqueuse ; les cellules néoplasiques avaient gagné la sous-muqueuse

mais respecté en partie la musculieuse : cellules ordonnées en tuyaux épithéliaux, en tubes plus ou moins ramifiés, et plus ou moins étroits ou dilatés, à type d'épithélioma glanduliforme.

Les auteurs ont pu rapprocher ce fait de deux cas de cancer prépylorique à forme anémique grave opérés précédemment par l'un d'eux, l'un chez un homme, l'autre chez une femme ; l'opération fut faite en deux temps et eut les mêmes suites opératoires, y compris les incidents que nous avons rapportés.

De telles observations demeurent exceptionnelles ; la plupart des auteurs nient la possibilité d'action efficace de la chirurgie dans le cancer à forme anémique ; à propos de l'observation de COTTE et ANSTETT (qui n'apparaît d'ailleurs pas comme celle d'un véritable cancer à forme anémique), DELORE nie la possibilité d'un bon résultat de l'intervention dans la forme typique de l'affection. De même AUBERTIN croit que l'exérèse a pu guérir certaines anémies cancéreuses parfois notables, mais qu'elle ne semble pas avoir pu agir sur la véritable forme anémique dans laquelle les lésions lorsqu'on les diagnostique sont trop étendues pour être opérables. Notons que la malade de DESPLAS ne présentait qu'une diminution du nombre de globules de moins de 50 %, et que ce fait d'une anémie relativement peu accentuée explique peut-être un bon résultat de l'intervention.

La durée d'évolution totale est en somme difficile à déterminer ; pour MARCORELLES elle semble plus longue que dans la forme habituelle du cancer de l'estomac ; ce que nous avons appris par de récents travaux sur le cancer des anémiques anciens ou des biermériens guéris et que nous étudierons plus loin ne simplifie pas le problème clinique et pathogénique. L'anémie due au cancer est-elle un symptôme très précoce et ne s'agit-il que d'une plus longue durée

apparente de l'évolution du fait de cette précocité même ? Il paraît difficile de conclure, puisque nous ne pouvons actuellement reconnaître ni cliniquement, ni par aucun examen de laboratoire, le début réel du cancer. Nous pouvons néanmoins admettre que le cancer de l'estomac à forme anémique, de diagnostic précoce difficile, est de toute façon sinon de durée toujours plus longue, du moins d'évolution constamment plus grave que celle du cancer à forme simple. Enfin cette opinion sur la longue durée du cancer à forme anémique n'est pas admise par tous les auteurs.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les lésions d'ordre général sont sensiblement les mêmes (MARCORELLES) que celles que l'on retrouve dans l'anémie pernicieuse : conservation fréquente du pannicule adipeux sous-cutané, masses musculaires atrophiées, mais ayant le plus souvent gardé leur coloration rouge foncé. Au contraire, pâleur des viscères qui sont surchargés de graisse, surtout au niveau du myocarde et de l'épiploon.

La tumeur gastrique est de localisation variable ; elle peut intéresser la totalité ou la plus grande partie d'une des faces ou d'une des courbures, parfois elle atteint le pylore ; ce sont alors des cancers non sténosants, relativement étendus, ou des limites non ulcérées, mais les grandes sténoses pyloriques ne produisent généralement pas l'anémie grave cancéreuse.

La lésion peut occuper toute la petite courbure et la face postérieure de l'estomac (VEDEL), laissant libres pylore et cardia. OLIER, d'une part, LÉON KINDBERG et GARCIN, d'autre part, signalent également des cancers

localisés à la face postérieure de l'estomac. De même le malade opéré par DESLAS avec succès.

La tumeur est parfois petite (grosueur d'une mandarine : NORDMAN et COULOIS), mais le plus fréquemment il s'agit de cancers étendus, *étalés*. Il existe souvent des propagations aux organes voisins avec adhérences : épiploon, ganglions, bord supérieur du pancréas, transverse et même lobe gauche du foie.

HISTOLOGIQUEMENT la lésion cancéreuse peut revêtir les types les plus variables ; il ne semble pas exister de lésion histologique spéciale au cancer à forme anémique.

Le plus souvent, on trouve un épithélioma typique, glanduliforme, à cellules volumineuses.

Parfois, au contraire, c'est un épithélioma atypique, un carcinome, à stroma conjonctif lâche délimitant des alvéoles où sont réparties sans ordre des cellules atypiques, polymorphes, irrégulières, parfois énormes, à noyaux multiples. Ce cancer atypique peut présenter dans certains cas la dégénérescence colloïde (on voit des gouttelettes translucides qui infiltrent les cellules et les transforment en vésicules transparentes dans lesquelles le noyau est refoulé à la périphérie).

Le système lymphatique demeure indemne en dehors des ganglions proches qui sont le plus souvent envahis. On a signalé parfois l'existence de sidérose ou de sclérose.

Nous avons vu que le *foie* pouvait être envahi ; dans la règle il est pâle, souvent un peu augmenté de volume ; on y trouve généralement de la sidérose plus ou moins nette, témoin de la destruction globulaire et coexistant avec des dépôts analogues dans la rate, et un certain degré de dégénérescence graisseuse. Les espaces portes peuvent être envahis par la sclérose.

L'envahissement néoplasique, s'il existe, peut se li-

miter au lobe gauche, ou essaimer des nodules dans toute la surface de l'organe.

La *rate* est un peu augmentée de volume, elle est généralement très peu modifiée ; on y a signalé l'existence de dépôts pigmentaires, la sclérose de la capsule prolongée dans la pulpe par des travées scléreuses, l'épaississement des artères centrales, des corpuscules de Malpighi, l'atrophie des follicules. L'examen des frottis montre la présence de globules rouges, de mononucléaires non granuleux et de lymphocytes.

CLERC et GYY ont trouvé des hématies nucléées et des myélocytes.

L'aspect rouge de la *moelle* est caractéristique au niveau des os plats. Mais dans cette forme de cancer anémique, on ne décèle rien d'anormal, et de multiples observations n'ont retrouvé qu'un peu de sclérose, de disparition des aréoles graisseuses. La prolifération est active dans les autres points : hématies nucléées, avec aspect de kariokynèse du noyau, mégalo-blastose et myélocytose neutrophile et éosinophile. Anormalement la réaction peut être à lymphocytes et à polynucléaires, le nombre des globules rouges nucléés et des myélocytes demeurant peu important.

FORMES CLINIQUES

1° Nous ne ferons que signaler, après de nombreux auteurs, la forme avec *anasarque* où le sujet est bouffi d'œdème, et où les séreuses pulmonaire et péritonéale sont infiltrées.

2° H. LEMAIRE a individualisé une forme *hémophilique* à propos d'un cas où l'hypoglobulie était à 890.000 sans déformations globulaires, avec une proportion de 9,8 globules rouges à noyau, et de 12 myé-

locytes pour 100 éléments nucléés. Le temps de coagulation était de 27 minutes, la coagulation à type plasmatique, avec caillot à peine rétractile, ce qui donnait à l'affection son caractère hématologique spécial coexistant avec le caractère clinique hémorragique : hémorragies nasales et gastriques marquées.

L'autopsie montra l'existence d'un néoplasme infiltrant tout l'antrum pylorique, en voie de dégénérescence colloïde, et propagé au foie où existaient plusieurs nodules. Il y avait atteinte des ganglions du hile du foie et des ganglions rétro-pancréatiques; enfin il existait de nombreux lymphocytes dans la pulpe splénique.

3° Il existe des cas d'anémie grave au cours de la transformation en cancer d'un ulcère gastrique ancien. HAYEM déjà, voici plus de trente années, fut frappé par l'évolution extrêmement rapide, parfois foudroyante, de certains ulcères cancérisés, et l'importance dans ces cas des phénomènes anémiques et des accidents hémorragiques. Des observations récentes de CARNOT, BÉNARD et BOLTANSKI et de LÆPER et DE SÈZE ont à nouveau attiré l'attention sur ces faits.

Dans la première, la malade, âgée de 27 ans, ressentait depuis les trois mois ayant précédé son entrée à l'hôpital quelques douleurs dans l'épigastre et l'hypochondre droit, suivies de symptômes hémorragiques : métrorragies et épistaxis, tendances ecchymotiques, gingivorragies. La température oscillait à 38°-39°. L'examen hématologique montra une anémie à 1.352.000 globules rouges, et une forte leucocytose. Il y avait en outre une proportion de 28 hématies nucléées pour 100 leucocytes. Ceux-ci, soit normo, soit mégalo blastes, présentaient une déformation du noyau. Il y avait, en outre, 12,5 myélocytes pour 100.

La mort survint en 4 mois, l'autopsie montra au niveau de la petite courbure une zone dure et mal limi-

tée creusée d'une ulcération ronde, s'étalant en selle sur le bord stomacal, un ulcère arrondi au contact presque immédiat du cardia, dont le fond reposait sur un ganglion induré, et dont les bords saillants donnaient l'image classique d'un ulcère ancien. L'examen histologique montra la cancérisation du fond de l'ulcère (type cancer alvéolaire) et sur les bords mêmes de l'ulcération des ganglions lymphatiques gorgés de cellules cancéreuses. Il s'agissait en somme d'un ulcère ancien récemment cancérisé. L'examen de la rate, d'ailleurs petite, montra une grosse hyperplasie pulpaire avec sidérose modérée. La réaction médullaire était à lymphocytes et érythroblastes sans apparence de cellules néoplasiques.

Dans la seconde observation, on note une même indigence de la clinique, mais la radiologie montra une image de sténose médiogastrique typique. L'évolution ici fut foudroyante (quelques semaines).

4° Il peut exister des cancers à types de sarcomes tels l'observation de S. KADRŇKA et A. SIERRA rapportant l'histoire d'un homme de 71 ans présentant une anémie marquée, avec leucopénie, mais réaction polynucléaire, chez lequel on trouva une volumineuse tumeur sarcomateuse de la paroi antérieure de l'estomac.

5° Que faut-il penser du cancer gastrique apparu chez d'anciens anémiques, voire des biermériens guéris ?

PLUMMER signale l'observation d'un sujet soigné pour anémie d'Addison, amélioré nettement et qui, huit ans après, présenta une tumeur de la région prépylorique, confirmée par l'intervention.

P. E. WEIL et J. BERNARD ont soigné un anémique qui de 1926 à 1934 au moyen de transfusions, d'insulinothérapie, etc., passa de 1.600.000 à 4.000.000 en 1927 et même 4.720.000 en 1932. Il ne retomba au-dessous

de 4.000.000 qu'en 1934 (réaction polynucléaire) et mourut à la fin d'avril. L'autopsie montra un cancer en chou-fleur de la grande courbure, propagé au lobe gauche du foie, qui, histologiquement, se révéla être un cancer gastrique typique.

SIMPSON a rapporté un cas analogue.

Faut-il attribuer l'existence de ces cas au fait qu'autrefois la terminaison rapidement fatale de la maladie de Biermer ne pouvait permettre d'observer ultérieurement le développement d'un épithélioma et ne s'agit-il là que de coïncidences ? Ou, le cancer latent de l'estomac est-il responsable de l'anémie qui précède ses manifestations cliniques, comme le veulent certains auteurs (par l'intermédiaire de l'achylie) ; peut-être cette achylie au contraire fait-elle le lit de l'anémie, puis du cancer. C'est plus une question de pathogénie que de clinique.

CHAPITRE II

LE CANCER DE L'ESTOMAC A FORME ANÉMIQUE COMPLIQUÉ DE MÉTASTASES DANS LA MOELLE OSSEUSE

La généralisation du cancer par voie sanguine et l'existence de métastases osseuses a été signalée au cours de nombreuses observations. On rencontre dans ces observations surtout des cas de cancer du sein, du corps thyroïde et de cancer de l'estomac, mais on a aussi signalé des cas de cancer du pancréas, de la prostate, de l'utérus et des voies biliaires.

L'étude des cancers de l'estomac propagés à la moelle osseuse a été faite dès 1896 par EPSTEIN, ultérieurement par FRESE, KURPJUWEIT, puis SCHLEIP, LUZZATTO. En France la première observation est celle de NICLOT. Mais PARMENTIER et CHABROL surtout ont présenté une observation très complète et maintenant classique. RIEUX en 1920 en a signalé 19 cas dans la littérature sans pouvoir lui-même en apporter de nouveau. Puis récemment l'étude des cancers ostéophiles a été reprise par divers auteurs parmi lesquels il faut citer : BEN RAÏS, PAVIOT et LEVRAT, MACH et KLAGÈS, MARCHAL, M. LABBÉ et BALMUS.

Nous ne ferons ici que l'étude des points cliniques, et surtout hématologiques et anatomiques qui individualisent cette forme d'anémie cancéreuse et la distinguent de celle précédemment décrite.

Les symptômes cliniques demeurent ici aussi extrê-

mement discrets et variables et sont en somme superposables à ceux que nous avons signalés.

Cette forme de cancer semble survenir chez des sujets plus jeunes que le cancer à forme anémique non compliquée. La proportion des cancers apparus à moins de trente ans est élevée.

L'évolution est le plus souvent insidieuse, sans aucun symptôme gastrique, elle présente parmi ses caractères principaux, comme la forme précédente : l'asthénie croissante, l'essoufflement, la pâleur, parfois une sensation de pesanteur ou une vague douleur dans l'hypochondre gauche. Ces douleurs peuvent se localiser ailleurs prenant le type de douleurs osseuses.

Ces symptômes durent plusieurs semaines ou plusieurs mois, s'aggravant au point de confiner le malade au lit. A ce moment, il présente le tableau que nous avons décrit, pourtant on peut noter quelques symptômes particuliers :

1° Les *hémorragies* ont une fréquence toute spéciale : rétinienes, gingivales, cutanées, à type de pétiéchies et même d'ecchymoses, d'hématémèses qui pourraient conduire au diagnostic.

2° Les *douleurs osseuses* sont quelquefois le premier symptôme qui, chez ce sujet asthénique et anémié, ont pu attirer l'attention vers la généralisation osseuse ; pourtant lorsqu'elles apparaissent, il y a plusieurs mois que l'affection évolue. Elles ont de multiples localisations, côtes, sternum, crâne, plus souvent les membres inférieurs, parfois elles prédominent au niveau de la région lombaire, irradiant dans les jambes et le bassin. Ce sont des douleurs spontanées qui peuvent être violentes et exaspérées par la pression au niveau du point douloureux, surtout aux épiphyses des os longs. Elles peuvent causer au niveau des hanches un certain degré d'impotence fonctionnelle et de douleur à la mobilisation.

Les douleurs de jambe s'accompagnent généralement d'un certain degré de parésie musculaire.

Les douleurs vertébrales peuvent être très marquées, avec maximum à la pression des apophyses épineuses, et s'accompagner de réactions neurologiques marquées (exagération des réflexes) ; au contraire, il n'existe souvent aucun symptôme d'irritation du faisceau pyramidal ou des racines.

Parfois les lésions sont plus importantes au point de vue macroscopique allant jusqu'à des déformations osseuses apparentes ou même des fractures spontanées (KURPJUWEIT, BEN RAÏS).

La radiographie des os peut être utile et montrer (BEN RAÏS) :

a) soit des modifications discrètes de la substance osseuse : foyers de décalcification, diffus, peu étendus, disséminés par places dans l'épaisseur de l'os ;

b) soit un processus d'ostéogénèse voisine associé ou isolé (crochet vertébral) ;

c) soit de petites cavités tranchant par leur clarté sur le reste de l'os.

3° Les œdèmes sont fréquents et importants.

4° L'abdomen est le plus souvent volumineux, météorisé ; on note dans la règle une augmentation de volume de la rate : dans presque toutes les observations elle est nettement palpable. Cette splénomégalie peut causer une sensation de gêne douloureuse au niveau de l'hypochondre gauche. La rate déborde nettement sur le rebord costal, dans certains cas elle est signalée comme atteignant l'ombilic, voire la crête iliaque. Sa surface est lisse. Sa palpation est parfois douloureuse, d'où augmentation de consistance qui peut aller jusqu'à l'induration.

Le foie peut être également augmenté de volume : le plus souvent par simple hypertrophie, parfois à cause de métastases cancéreuses à son niveau ; en tout cas,

toutes proportions gardées, cette augmentation de volume est inférieure à celle de la rate.

Il est par contre exceptionnel de trouver une tumeur gastrique.

5° L'appareil ganglionnaire est peu touché macroscopiquement.

6° La durée de l'affection est généralement écourtée ; l'évolution clinique ne dépasse guère un an, et c'est le plus souvent en quelques mois que la mort survient, soit dans la cachexie progressive, soit par suite d'une complication telle qu'une hématomérose foudroyante.

EXAMEN HÉMATOLOGIQUE

Il est d'un précieux appoint et NAEGELI a pu dans un cas porter le diagnostic de carcinome rien que par l'examen du sang.

L'anémie est généralement intense ; on trouve seulement entre 1 et 2 millions de globules rouges : fréquemment au-dessous de 1 million, et même 681.000 dans un cas de FRESE.

L'hémoglobine est de 15 à 60 %. La valeur globulaire atteint le plus souvent et même peut dépasser l'unité. La malade de PARMENTIER et CHABROL, avec 1.040.000 globules rouges, avait 0.60 d'hémoglobine, soit une valeur globulaire de 2,88.

On retrouve ici aussi : anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie, mais ce qui est vraiment caractéristique, c'est la grande quantité d'hématies nucléées ; alors que dans l'anémie pernicieuse, elles ne dépassent pas 10 %, ici elles peuvent atteindre 20 % (HOUSTON), 25 % (SCHLEIP), 44 % (PARMENTIER et CHABROL), 75 % (NAEGELI) et même auraient pu dépasser le nombre des globules blancs et atteindre 125 %. Elles ont été trouvées au nombre de 25.000 et même 52.000 par millimètre cube, dont 14.000 mégalo blastes. La propor-

tion normale de mégalo blastes ne dépasse généralement pas cette proportion de $\frac{1}{3}$, quoique parfois ils puissent être plus nombreux que les normoblastes.

L'étude de ces globules rouges nucléés montre la polychromatophilie de leur protoplasme, et des figures de caryolyse ou d'expulsion du noyau.

Le nombre des globules blancs est rarement normal, exceptionnellement il y a leucopénie (3.500: PARMENTIER et CHABROL) ; mais la leucocythose est la règle. La proportion des éléments blancs normaux peut être respectée, mais il peut y avoir hypopolynucléose (42.5 %), ou hypomononucléose, ou même les deux simultanément, la différence portant sur l'apparition de myélocytes (une légère éosinophilie peut se voir comme dans la forme précédemment étudiée). C'est en effet cette apparition de *myélocytes* en grande proportion qui est très importante et caractéristique. On peut trouver jusqu'à 11 % et même 17 % de myélocytes neutrophiles et éosinophiles. On aurait même rencontré des myéloblastes et en outre il existe des éléments déformés : des mononucléaires rapprochés des myélocytes, mais à granulations discutables (grands lymphocytes d'Aubertin, considérés par certains comme d'origine médullaire), et d'autres éléments semblables à des myélocytes dont les granulations auraient disparu.

La plaquettose est normale et c'est en somme cette réaction myéloïde intense d'éléments nucléés rouges et blancs qui est vraiment caractéristique et peut, en dehors d'un examen clinique demeuré négatif, faire penser au diagnostic et faire pratiquer un examen radiologique osseux et surtout gastrique.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les lésions découvertes à l'autopsie et à l'examen histologique des pièces prélevées demeurent à peu

près celles que nous avons déjà signalées. Après avoir noté que le cancer qui donne de telles métastases est parfois un cancer du pylore peu développé et bien circonscrit, nous étudierons seulement ici le foie, la rate, les ganglions et surtout la moelle osseuse.

Le *foie* est hypertrophié, de couleur brun clair avec parfois des taches blanchâtres.

On remarque un certain degré de dégénérescence graisseuse dû à la sclérose des espaces portes ; il peut y avoir métastase cancéreuse et par places, dégénérescence épithéliomateuse.

Dans certains cas, il est facile de mettre en évidence les traces d'une hémolyse anormale par la découverte de sidérose ; dans d'autres cas, la surcharge pigmentaire ne peut être décelée.

Sur frottis on retrouve des globules rouges et des polynucléaires, des lymphocytes parfois, et surtout des globules rouges nucléés par places, mais pas de vrais foyers d'érythropoïèse.

La *rate* est toujours plus grosse que normalement ; parfois très augmentée de volume, pouvant peser jusqu'à 5 et 600 grammes ; elle est rouge sombre à la coupe, le tissu est ramolli sauf aux points où elle peut, exceptionnellement, être envahie par le cancer. Cet envahissement n'est pas macroscopique mais l'examen histologique montre que le parenchyme est remplacé par un stroma fibreux où l'on ne retrouve pas de follicules ; en certains points on voit au milieu de cellules néoplasiques des follicules très altérés où l'on aperçoit des polynucléaires et des myélocytes éosinophiles (BEN RAÏS).

Dans les autres cas, il y a disparition des limites des follicules, et l'examen histologique montre l'existence d'une hyperplasie myéloïde riche en globules nucléés (AUBERTIN). Ceux-ci peuvent être des normoblastes ou des mégakaryoblastes et l'on trouve aussi une réaction

myélocytaire, avec présence de myélocytes neutrophiles et éosinophiles à noyau volumineux non pycnotique (KURPJUWEIT). On ne retrouve pas de mégacaryocytes.

Les lésions de sidérose sont généralement peu marquées.

En résumé, la régénération sanguine des éléments de la série rouge ne semble pas douteuse dans la rate.

Les *ganglions* ne sont généralement pas modifiés ; on a pourtant signalé exceptionnellement leur envahissement par le néoplasme, l'hyperplasie des follicules, et l'existence d'éléments multinucléés autour des noyaux néoplasiques, mais par de réaction myéloïde (sauf dans un cas de KURPJUWEIT).

La *moelle osseuse* présente les modifications les plus intéressantes.

Il peut exister, mais rarement dans le cas de métastases. à la suite de cancer gastrique, des lésions déjà très nettes à l'examen macroscopique des os, pouvant entraîner des déformations et des fractures, ou des productions ostéophytiques. Le plus souvent, la moelle apparaît à l'examen comme en pleine activité et très rouge ; en d'autres points elle demeure à l'état de moelle grise ; ailleurs il existe des foyers cancéreux métastatiques, parfois multiples : le plus souvent ils apparaissent à la coupe sous forme de nodules jaunâtres tranchant d'avec la couleur rouge de la moelle et dont l'examen histologique montrera la structure néoplasique ; parfois dans la cavité de l'os, il existe une lacune remplie de liquide hémorragique et dont le fond laisse voir des lésions analogues ; enfin sous des productions ostéophytiques, on peut découvrir côte à côte la moelle osseuse rouge et les îlots néoplasiques blanchâtres.

Il peut n'exister que des foyers hémorragiques et mous ou des foyers inflammatoires opaques et durs,

comme sclérosés, et dans ces cas, comme dans celui où les lésions plus discrètes ne s'accompagnent d'aucune transformation macroscopique et où la moelle n'apparaît pas comme différente de celle des anémies plastiques cryptogénétiques, le diagnostic sera fait par l'examen histologique seul.

Le caractère principal des métastases osseuses est leur tendance à la diffusion, à l'infiltration. Il n'existe pas de nodules cancéreux ; les trabécules osseuses demeurent le plus souvent normales ; moelle rouge et cellules cancéreuses sont au contact et les cellules néoplasiques voisinent avec les éléments de régénération sanguine.

Les cellules néoplasiques se présentent sous forme d'amas cellulaires disposés en boyaux et en placards plus ou moins réguliers, composés de cellules polyédriques très volumineuses à noyau clair, nettement perceptibles, en karyokinèse sur certains éléments, identiques à celles trouvées dans la paroi de l'estomac.

Dans les endroits où elle est conservée, la moelle rouge présente tous les signes d'une activité intense dirigée surtout vers le sens érythropoïétique (PAVIOT et LEVRAT). Il existe de nombreux globules rouges nucléés et ces éléments sont de dimensions variables : normoblastes et surtout mégaloblastes en karyokinèse, dont la proportion les uns par rapport aux autres est variable selon les auteurs (BEN RAÏS, MACH et KLAGÈS).

A côté des éléments de la série rouge, on trouve en nombre plus restreint des myélocytes dont quelques éosinophiles ; enfin on rencontre des éléments de nature plus embryonnaire encore : des mégacaryocytes (pour MACH et KLAGÈS), des cellules en karyokinèse à deux rangs de noyaux, signalées par MARCORELLES,

des éléments à noyau arrondi, coloré fortement en bleu et entourés d'une mince zone de protoplasma (KURPJUWEIT).

Dans l'ensemble d'ailleurs, le tissu médullaire n'est pas plus riche que normalement en éléments hémato-poïétiques (PAVIOT et LEVRAT).

CHAPITRE III

DIAGNOSTIC

Le diagnostic du cancer de l'estomac à forme anémique, avec ou sans métastases osseuses, est difficile. Pourtant il trouve de nos jours un appoint important dans l'examen radiologique du sujet.

RADIOLOGIE. — Les symptômes observés sont le plus souvent ceux d'une importante lésion du corps ou de la grande courbure, et il s'agit généralement d'un néoplasme étendu avec parfois image de sténose médio-gastrique. CORNIL a trouvé une image très nette de cancer dès l'examen radioscopique. MONNIER et POU-MIER ont trouvé une image lacunaire dans la région pylorique, et d'un volume tel qu'il contre-indiquait l'intervention. VEDEL a signalé aussi l'existence d'une image lacunaire à l'examen radiologique. P. E. WEIL et LAMY ont retrouvé cette image au niveau de la petite courbure.

Il faut noter toutefois que dans un certain nombre de cas cet examen radiologique demeure ou très incertain dans ses résultats ou purement négatif.

Les conclusions qu'il entraîne sont parfois si incertaines et discutables qu'il ne peut permettre de conclure à l'existence d'un néoplasme (ROUBIER, BOUYSET et Mlle GUILLEMIN).

Les examens radioscopique et radiographique du malade de LÉON KINDBERG et GARCIN demeurèrent né-

gatifs, et cependant la lésion anatomique était très étendue.

Deux examens radioscopiques chez le malade de NORDMAN et COULOIS ne montrèrent qu'un estomac un peu dilaté, à évacuation lente, sans modifications des contractions. De même (LE NOIR), l'examen radiologique a pu ne montrer qu'une accentuation du péristaltisme sans aucun symptôme caractéristique.

Toutefois malgré ces défaillances possibles, on doit recourir systématiquement, lorsque l'état du sujet le permet, à l'examen aux rayons ; dans les cas douteux, qui sont d'ailleurs la grande majorité, il pourra pratiquement assurer le diagnostic.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Nous n'insisterons pas ici sur d'autres procédés de diagnostic du cancer de l'estomac, qui n'entrent pas dans le cadre de notre sujet.

La plupart de ces procédés qui visent au diagnostic du cancer sont aujourd'hui ou abandonnés, ou controuvés, ou pour le moins très discutés. Rappelons seulement que leur but est : soit de caractériser indirectement l'existence d'un cancer et même d'un cancer gastrique ; soit, par l'étude des fonctions gastriques, de mettre sur la voie du cancer dans les cas étudiés au début, ou de confirmer un diagnostic établi.

Mais ce ne sont pas des examens spéciaux au cancer à forme anémique ; et ceux dont la valeur est bien établie doivent faire partie de l'examen complet de tout cancéreux, telle la recherche de l'achylie gastrique dans le cas où l'on suspecte un néoplasme de l'estomac.

Toutefois, nous rappellerons ici en détail un examen qui nous semble présenter plus d'intérêt que les autres dans l'affection que nous étudions.

Recherche de la leucocytose digestive.

Chez les sujets normaux, un examen de sang fait durant les premières heures de la digestion, montre une augmentation du nombre des leucocytes. Ceux-ci peuvent atteindre le nombre de 15.000 par millimètre cube et cette leucocytose est à tendance polynucléaire. Il ne faut pas considérer comme rentrant dans le cadre de la leucocytose digestive vraie les variations leucocytaires qui suivent immédiatement l'ingestion d'un aliment, car la véritable leucocytose digestive survient de 1 à 3 heures après le repas.

La cause et le mécanisme de cette réaction leucocytaire ont été très discutés, et ont été étudiés en particulier par MULLER, SCHNEYER, BEZANÇON et LABBÉ et plus récemment par PAGNIEZ et PLICHET, LÉPER et MARCHAL.

Il est certain que dans la grande majorité des cas, la leucocytose sanguine au cours de la digestion ne se produit pas chez les sujets atteints de cancer de l'estomac, alors qu'elle existe chez les ulcéreux et dans les cas de dilatation banale. On a trouvé tout au plus 10 % de cas d'hyperleucocytose digestive chez les cancéreux.

Il ne s'agit donc pas là d'un symptôme pathognomonique mais d'un élément de probabilité. Une leucocytose augmentée au cours de la digestion permet de supposer qu'il ne s'agit pas de cancer. Quant au mécanisme, on a invoqué successivement le mauvais fonctionnement du pylore et de l'assimilation intestinale, une insuffisance des fonctions de l'estomac qui pourrait relever d'autres causes que le cancer (BEZANÇON et LABBÉ). PLICHET admet que l'augmentation n'est pas due au passage direct dans la circulation des constituants du suc gastrique, en particulier de l'acide chlorhydrique et cet auteur ne limite pas à l'estomac le déclenchement de la leucocytose, mais il croit que l'a-

cide chlorhydrique, comme le suc gastrique, en passant de l'estomac dans l'intestin, met en jeu un processus entéro-hépatoglandulaire.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

1° Les anémies de type pernicieux se classent en deux catégories : les anémies essentielles et les anémies symptomatiques. Parmi ces dernières, les anémies cancéreuses tiennent une place importante. Le premier diagnostic qui se pose à l'esprit est donc celui de l'anémie idiopathique, de type biernérien.

A vrai dire, il est bien difficile de différencier, par les seules ressources de la clinique et de l'hématologie, l'anémie cancéreuse de l'anémie biernérienne. Et nous allons voir que les principaux éléments de diagnostic peuvent être rencontrés dans l'une et l'autre de ces affections.

a) *L'âge.* — Sans doute la maladie de Biermer est rencontrée le plus fréquemment chez l'adulte jeune, vers la quarantaine. Mais nous avons noté que l'âge moyen du cancer de l'estomac à forme anémique se situait entre 46 et 47 ans, d'une part ; d'autre part, qu'un âge moins élevé encore n'était pas rare, surtout lorsqu'existaient des métastases osseuses dans la moelle.

b) *La fièvre.* — L'élévation de la température n'est pas rare chez les cancéreux anémiques, non plus que chez les anémiques biernériens. Chez les uns comme chez les autres, la courbe thermique peut présenter une allure des plus variées et des plus irrégulières.

c) *L'amaigrissement.* — Il n'existe pas, il est vrai, d'amaigrissement dans l'anémie pernicieuse idiopathique. Mais celui du cancer à forme anémique est, lorsque le sujet consulte, généralement peu marqué, et en outre masqué par un certain degré de bouffis-

sure des téguments, donc difficile à apprécier autrement que par les dires du malade ou de son entourage.

d) *Les douleurs osseuses.* — Elles ne sont pas spéciales à l'anémie avec métastases dans la moelle des os, et on les rencontre également dans l'anémie biermérienne.

e) *Les hémorragies.* — Ni leurs caractères, ni leur fréquence ne permettent de faire une discrimination entre les deux affections.

Les hémorragies rétiniennes en particulier se rencontrent avec une égale fréquence dans l'une et l'autre.

f) *Les souffles extra-cardiaques et jugulaires* de même.

g) *Les symptômes gastro-intestinaux.* — Nous avons insisté sur le peu d'intensité de ces symptômes au cours du cancer à forme anémique. Les signes digestifs de l'anémie biermérienne sont constants et peuvent même tenir la première place du tableau clinique, avec les signes anémiques proprement dits. On y remarque de l'anorexie, parfois des nausées, des vomissements, de la diarrhée. Quant au tubage gastrique, il montre avec une fréquence au moins égale à celle du cancer à forme anémique, une hypopepsie avec hypochlorhydrie ou même achylie complète.

h) *Les troubles nerveux.* — L'asthénie est un symptôme important dans les deux cas. Quant au syndrome neuro-anémique de l'anémie de Biermer, il est décrit également dans le cancer à forme anémique.

i) *L'examen hématologique.* — Les auteurs étrangers, et en particulier, l'école allemande, considèrent que l'anémie pernicieuse idiopathique présente, du point de vue hématologique, des symptômes qui lui sont propres :

apparition de mégalo blastes ;

existence d'une valeur globulaire supérieure à l'unité ;

leucopénie.

Mais les mégalo blasts peuvent aussi se rencontrer dans le cancer à forme anémique, et leur proportion atteint fréquemment un tiers dans le cancer avec métastases osseuses.

La valeur globulaire du cancer que nous avons décrit est souvent, nous l'avons vu, supérieure ou égale à l'unité. Il y a lieu toutefois d'individualiser des anémies cancéreuses hypochromes s'opposant aux anémies pernicieuses idiopathiques qui sont hyperchromes.

Enfin la leucopénie serait plutôt en faveur de l'anémie Biermérianne, mais outre qu'elle n'est pas constante, elle peut aussi, quoique plus rarement, se rencontrer dans le cancer à forme anémique.

Sur quels éléments peut-on en définitive poser le diagnostic de cancer ? Le plus souvent, on pourra seulement y penser lorsqu'il existe un point douloureux tenace et localisé, des hémorragies digestives constantes. Mais ce qui importe surtout c'est de ne pas étiqueter anémie Biermérianne une anémie grave, sans avoir fait autant que possible la preuve qu'il n'existe pas de cancer latent.

C'est en somme l'examen radiologique qui, en montrant le cancer gastrique, fera à lui seul le diagnostic de la maladie.

Toutefois, l'examen aux rayons X présente encore, nous l'avons signalé, des lacunes. Le cancer peut demeurer inaperçu, et, d'autre part, l'erreur inverse peut se produire et l'anémie pernicieuse donner une fausse image de cancer.

P. E. WEIL et BENZAQUEN ont rapporté l'observation d'un homme, 41 ans, ancien dyspeptique, dont l'ané-

mie était marquée (1.100.000) et chez lequel on soupçonna un cancer digestif : l'examen radiologique montra un estomac allongé, non dilaté, avec liquide de stase ; la région antépylorique paraissait anfractueuse, comme amputée. A la gastroscopie, on nota l'existence d'une petite plaque de cicatrisation de huit millimètres environ, due sans doute à un ulcère ancien guéri (comme les antécédents pouvaient y faire penser).

Le traitement institué : gastrothérapie, hépatothérapie, transfusions, fit passer le nombre de globules rouges en deux mois de 1 million à 5 millions. Le malade reprit 15 kilos et put être considéré comme guéri.

J. BASTECKY et S. VARADI ont rapporté un cas analogue où l'image radiologique d'un anémique pernicieux montra une pseudo-lacune simulant un cancer de l'estomac.

Il n'existe donc pas de critérium absolu, toutefois l'examen radiologique donne dans l'ensemble une certitude très suffisante dans 90 % des cas, pour conclure à coup sûr.

2° Les diagnostics les plus difficiles ensuite sont ceux des autres cancers digestifs : le cancer du gros intestin, et en particulier le cancer du cæcum peuvent aussi se présenter sous le masque d'anémies d'allure grave sans symptômes locaux. C'est exactement le même tableau que celui que fournit l'anémie du cancer de l'estomac. Seule là encore, en définitive, la radiologie permettra le diagnostic exact en localisant le point d'envahissement néoplasique.

3° D'autres cancers non digestifs donnent aussi une symptomatologie analogue : entre autres, le cancer de l'utérus ; toutefois on note généralement ici l'existence de pertes sanguinolentes dont l'aspect est tout autre que celui de pertes hémorragiques banales.

4° Le syndrome d'anémie grave étant reconnu, et

ainsi l'existence de troubles digestifs, il faut éliminer la possibilité d'autres troubles digestifs, capables, eux aussi, d'entraîner un degré important d'anémie ; penser toujours au cancer doit être un réflexe, mais il ne faut pas oublier qu'un certain degré de gastrite chronique et surtout d'achylie est fréquemment à l'origine d'anémies graves. Quel est exactement le rapport entre anémie grave ou biernérienne et achylie ? Ce n'est point encore défini avec certitude, malgré les travaux modernes que nous étudierons ultérieurement. Mais il est certain que ce rapport existe et les travaux de l'école américaine ont prouvé qu'il devait être étroit ; de ce fait, un tel diagnostic rentre maintenant dans le cadre de celui de l'anémie pernicieuse cryptogénétique.

Les sténoses pyloriques peuvent-elles donner la symptomatologie d'une anémie grave ? Le fait est discuté. Dans les observations dont nous avons relevé le diagnostic anatomique, nous avons observé surtout des cancers étalés des faces et des courbures. Est-ce à dire qu'une sténose simple, sans cancer, ne puisse donner une même symptomatologie ? Il paraît difficile de conclure ; en tout cas, les faits de cet ordre sont rares.

L'ulcère de l'estomac peut donner lieu à un syndrome anémique grave, après des hémorragies abondantes et répétées ; la notion d'antécédents digestifs typiques séparés par des intervalles de bonne santé, le degré moins accusé de l'anémie qui se répare plus facilement, les résultats généralement tout opposés que donnera l'étude du chimisme gastrique, doivent permettre de poser le diagnostic avant l'examen radiologique.

Nous n'insisterons pas sur le diagnostic d'autres anémies d'origine digestive telles que : anémie due à des affections intestinales (gastro-entérite) ou à des

parasitoses (bothriocéphale), souvent familiales d'ailleurs, ni sur les anémies par inanition ou par carence, dans lesquelles commémoratifs et symptômes ont une tout autre allure.

5° Quant aux autres causes d'anémie grave, ce sont aussi les commémoratifs qui permettront, sinon de diagnostiquer la cause exacte, du moins d'éliminer le cancer de l'estomac, que l'anémie soit due aux cirrhoses hépatiques, à la tuberculose, aux néphrites chroniques.

Nous ne citerons que pour mémoire d'autres anémies, à symptomatologie bien différente, et qui sont dues au saturnisme, à des états fébriles prolongés, à certains ictères hémolytiques avec fragilité globulaire, car toutes présentent une symptomatologie bien différente.

6° Nous devons toutefois examiner à part deux syndromes dont le diagnostic est plus délicat, surtout lorsqu'existent des signes qui peuvent faire penser à une métastase osseuse (grosse raté, douleurs osseuses marquées, formule hématologique d'allure particulière) :

a) *L'anémie splénique avec splénomégalie chronique* (splénomégalie avec anémie de WEIL et CLERC ; anémie splénique myéloïde de VAQUEZ et AUBERTIN). Elle peut présenter les mêmes symptômes. LÉON KINDBERG et GARCIN ont rapporté l'observation d'une malade chez laquelle fut porté le diagnostic d'anémie splénique ; l'examen montrait, en effet, l'existence d'une tumeur sous-costale gauche, à bords nettement perceptibles. L'intervention démontra qu'il s'agissait d'un néoplasme gastrique dont la masse sous-pariétale présentait cette forme à l'examen clinique.

b) *Les cancers primitifs de la moelle osseuse* qui provoquent une myélémie d'irritation ; ici généralement les symptômes cliniques sont tout autres, et d'ailleurs le pronostic n'est pas moins grave.

CHAPITRE IV

PATHOGÉNIE

Depuis l'individualisation du cancer à forme anémique, plusieurs théories ont tenté d'expliquer l'apparition d'une anémie grave survenue au cours d'un cancer de l'estomac et même pouvant le précéder.

I. — ANÉMIE CANCÉREUSE SANS SIGNES DE MÉTASTASES OSSEUSES

1° *La toxi-infection.* — Pour HUNTER, le syndrome résulterait de la résorption dans le tube digestif de produits toxiques déglutis chez des sujets atteints de stomatite, cette résorption amenant une altération des globules rouges. En outre l'infection des muqueuses stomacale et intestinale aboutit peu à peu à leur atrophie.

La fièvre résulterait de l'infection.

Mais cette théorie n'explique pas comment se fait la destruction des hématies et l'anémie peut se rencontrer dans des cancers non infectés (linite en particulier : AUBERTIN). Il semble pourtant bien que dans certains cas une cause toxique puisse jouer dans la production de l'anémie cancéreuse, ou plutôt que des causes très diverses puissent susciter sur un même terrain familial des anémies graves (P. E. WEIL et LAMY).

2° *Les troubles digestifs et l'inanition.* — Les altéra-

tions du chimisme gastrique, les troubles de sa motilité, la dénutrition due au cancer amèneraient l'état d'anémie progressive constaté ; là encore d'ailleurs ceci aboutirait à un certain état d'atrophie de la muqueuse de l'estomac que FENWICK avait déjà remarquée dès 1870. (Nous retrouvons, en quelque sorte, une idée rentrant dans le cadre des théories modernes de l'école américaine).

HAYEM avait fait observer que l'insuffisance du chimisme gastrique n'était pas capable à elle seule d'expliquer les lésions sanguines. D'autre part, l'amaigrissement n'est pas intense tandis que le cancer de l'œsophage, qui provoque une dénutrition considérable, n'aboutit pas à l'anémie grave.

3° *Les hémorragies.* — Seuls les cancers ulcérés donnent naissance à des formes anémiques. Sans doute des hémorragies répétées peuvent amener une anémie parfois très grave, mais il ne semble pas que le suintement sanguin du cancer gastrique puisse à lui seul donner une telle anémie, d'autant plus que d'autres cancers saignant tout autant ne donnent qu'une minime diminution du nombre des globules rouges, et il a été prouvé par l'autopsie de maints anémiques cancéreux que la tumeur gastrique ne présentait pas toujours d'ulcération.

4° *L'anhématopoïèse.* — C'était la théorie d'HAYEM qui admettait que l'anémie était due à une insuffisance médullaire. C'est aussi l'opinion de ROESSINGH pour lequel certains indices semblent traduire l'inhibition de l'hématopoïèse chez les cancéreux : absence de réaction de la moelle osseuse fémorale, lenteur de la restauration sanguine post-opératoire ; en outre rareté des hématies à granulations basophiles, des normoblastes, des réticulocytes sauf dans les cancers avec métastases osseuses et enfin peu de globules jeunes (faible consommation d'oxygène par les globules : MOROWITZ).

Mais nous avons vu au contraire que les anémies comportaient, dans la majorité, les symptômes d'une régénération sanguine importante et que la moelle osseuse étudiée était à type de moelle rouge active.

5° *La déminéralisation ferrugineuse* (ROBIN et BOURNIGAUD). — L'anémie cancéreuse serait causée par la déminéralisation ferrugineuse du sang et surtout de la réserve en fer des tissus ; le fer désintégré se retrouve en effet dans l'urine en une proportion double de celle retrouvée à l'état normal.

L'anémie est donc due à une insuffisance de la réparation globulaire par pénurie des réserves dans lesquelles l'organisme puise l'élément fondamental de la reconstruction des hématies détruites.

Les opinions de ces auteurs n'ont été confirmées ni par les expérimentateurs, ni par les faits.

6° *L'absence de tryptophane et d'histidine*. — Les recherches de FONTÈS et THIVOLLE tendent à prouver que l'indispensable matériel organique précurseur de l'hémoglobine est constitué par du tryptophane pour le groupement tétra-pyrrolique et de l'histidine pour le groupement protéique. Les proportions optima pour la formation de l'hémoglobine seraient de 1 tryptophane pour 2 histidine.

Ces deux corps seraient contenus en grande quantité dans le foie, ce qui expliquerait son action thérapeutique dans l'anémie.

Les troubles digestifs et la pullulation microbienne qui caractérisent l'anémie de Biermer peuvent expliquer une subcarence chronique en acides aminés hématogènes et constituer par conséquent l'élément actif dans la pathogénie de l'affection.

Ces auteurs ont cité à l'appui de leur théorie des améliorations cliniques par injections de tryptophane et d'histidine.

Toutefois cette théorie récente n'a encore reçu aucune confirmation.

7° *Les facteurs provocateurs.* — Pour SYLLABA LAD et JEDLICKA VLAD, on ne peut parler d'étiologie, mais seulement de facteurs provocateurs, les uns frappant le tube digestif, les autres le système endocrinien.

Cette théorie n'explique toutefois pas comment se produit l'anémie.

8° *L'hémolyse.* — Elle a été soutenue depuis longtemps par de nombreux auteurs et elle a toujours des partisans. Pour ceux-ci, la destruction globulaire, la lyse des globules rouges serait la cause première et l'origine de l'anémie ; et pour CHEVALIER, il n'existe pas d'anémie qui ne soit due à une destruction exagérée des globules rouges.

AUBERTIN, dès 1902, admettait que les produits de sécrétion des cellules néoplasiques produisent une intoxication de l'organisme, tout particulièrement marquée pour le milieu sanguin. Il donnait encore pour preuve de ce fait que la gastro-entérostomie sans ablation de la tumeur, qui améliore les troubles digestifs et permet la reprise du poids, n'améliore nullement l'anémie. Les lésions de sidérose trouvées au niveau de la rate et du foie feraient la preuve de cette destruction globulaire intense (ce fait est discuté par ROESSINGH qui chez des sujets morts de cancer n'a pas trouvé de sidérose au niveau de ces organes).

Mais où se fait cette hémolyse et grâce à quel agent immédiat ?

Les recherches ont porté sur le suc gastrique ; sur les extraits de tumeurs, sur le sérum sanguin.

Dans le *liquide gastrique* des hémolysines ont été retrouvés par GRAFE et RÖHMER, par SISTO et JONA. Le fait a d'ailleurs été nié par FEY et LEHMANN et par WITTE. Il est en outre à remarquer que l'on a aussi trouvé des hémolysines dans le suc gastrique d'ulcéreux, et pour TIXIER, certaines lésions du pylore, même non cancéreuses, provoquent l'apparition d'hémolysines.

Dans la tumeur elle-même et ses extraits cancéreux, de nombreux auteurs ont signalé la présence de substances hémolysantes. BARD, le premier, en 1901, avait remarqué que les exsudats hémorragiques d'une pleurésie cancéreuse ont sur les globules rouges une action hémolytique.

Les travaux de KULLMANN, de MICHELI et DONATI, de TALLQVIST et FAUST, de CRILE, de BRAGA, de TROISIER, ont confirmé cette opinion. Le dernier de ces auteurs admet que les phénomènes d'anémie sont subordonnés à la sécrétion d'hémolysines par les tumeurs et propose pour les affections de ce genre le nom d'anémie hémolysinique d'origine cancéreuse.

Mais c'est surtout sur le *sérum sanguin* qu'ont porté et que portent encore les recherches. Les premiers travaux furent ceux de LEWIS et TWEEDIE, de KELLING, de CRILE et BEEBE, OTTENBERG et EPSTEIN qui démontrèrent qu'au moins dans une proportion allant de la moitié à la totalité des cas, le sérum des cancéreux agglutine et dissout les globules rouges d'animaux ou de sujets sains.

WEINBERG et MELLO, par contre, ne trouvèrent d'isoly sine que dans 28 % des cas. CHAUFFARD et TROISIER signalent la présence d'une agglutine et d'une isoly sine très nettes, mais pas d'autolysine, ni d'autoagglutinine. Les hémolysines de la tumeur seraient thermostables au contraire des hémolysines du sérum qui sont thermolabiles.

Pourtant WEISSENBACH ne signale pas l'existence de pouvoir isohémolytique chez les sujets anémiques atteints de cancer de l'estomac.

F. RAMOND, RAVINA et ZIZINE ajoutent du sérum d'un sujet atteint de cancer gastrique ou même intestinal à une macération de muqueuse gastrique d'homme ou de chien; ils constatent une cytolyse très marquée des cellules épithéliales contenues dans la macération alors

qu'on ne retrouve pas cette cytolyse avec le sérum d'un individu normal. La lyse cellulaire atteindrait donc même les tissus gastriques pour ces auteurs.

MARTENS admet aussi le pouvoir hémolysant des humeurs.

LOEPER et ses collaborateurs : FAROY, DEBRAY, FORESTIER, TONNET, MICHAUX et DE SÈZE ont trouvé des hémolysines dans le sang des cancéreux et admettent comme confirmation de ce résultat le fait que la valeur globulaire est généralement augmentée. Ne peut-il pas passer dans le sang des toxines hémolytiques formées dans l'estomac ? Mais ils n'ont pu vérifier la présence d'éléments microbiens hémolytiques. Pour eux, ce n'est pas dans le sérum même que se trouvent ces substances hémolysantes, ni même dans les albumines sériques (hyperalbuminose paradoxale). Mais le sérum des cancéreux contient en excès des lipoïdes et des corps protéïques qui proviendraient de la tumeur elle-même et leur passage dans le sang, brutal ou progressif, entraînerait des troubles d'hémolyse conditionnant la symptomatologie de l'affection ; dans les protéïnes existe, comme dans le venin de cobra, une lécithinase ou du moins une substance hémolytique virtuelle qui active la lécithine.

Mais il existe dans le sérum une substance antihémolytique : la cholestérine qui fixe les hémolysines et préserve normalement les hématies d'une dissolution ; cette diminution de la cholestérine contraste avec l'augmentation des lipoïdes, et précisément cette substance cholestérinique est rare chez les cancéreux ; elle est diminuée au maximum chez les cancéreux très anémiques, d'où la règle de prescrire chez les cancéreux la cholestérine sous forme de solution huileuse injectable à 5 %.

De même LOEPER et DE SÈZE expliquent l'apparition brusque de phénomènes d'hémolyse massive, évoluant

rapidement au cours de l'ulcéro-cancer, par la résorption au niveau de la brèche ouverte d'un ulcère dégénéré, de toxines hémolytiques particulièrement abondantes ou pernicieuses ; l'origine de ces toxines est gastrique, et elles sont de nature alimentaire ou microbienne.

Pour DE GÉRIN, la cholestérine diminue chez les sujets âgés, or le cancer est généralement une maladie de l'âge avancé, et pour cet auteur, l'anémie des cancéreux serait notamment due à l'augmentation dans l'organisme des glucosides qui sont hémolytiques (la cholestérine a une action nettement empêchante sur les glucosides).

Cette théorie de l'hémolyse n'est cependant pas admise par tous les auteurs, et, notamment ROESSINGH admettait que l'anémie était due à l'absence de rénovation globulaire par atteinte toxique de la moelle, n'ayant pu mettre en évidence les témoins du processus hémolytique. Notons d'ailleurs qu'on n'a jamais retrouvé d'autolysines dans le sérum des cancéreux, sauf chez le malade de LE NOIR, dont le sérum hémolysait les hématies déplasmatisées d'un sujet sain et partiellement aussi ses propres hématies.

Pour FREUND et KAMINER, d'autre part, le sérum d'individus non cancéreux détruit les cellules cancéreuses, mais laisse intactes les cellules organiques aussi bien des cancéreux que des non cancéreux, le sérum d'individus cancéreux laisse intactes les cellules cancéreuses, et les cellules organiques des cancéreux et des non cancéreux.

9° *Théorie de CASTLE ou le facteur intrinsèque.* — La théorie actuellement admise par les auteurs américains a fait faire un pas nouveau à la pathogénie des anémies et explique en particulier dans le cancer à forme anémique bien des points laissés dans l'ombre par les autres solutions proposées.

Déjà, GRAWITZ, il y a trente ans, admettait que l'achylie était la cause et non la conséquence de l'anémie ; et l'observation d'anémies graves après gastrectomie est signalée depuis longtemps.

FENWICK, HENRY et OSLER, NOTHNAGEL ont interprété les symptômes digestifs par l'atrophie de la muqueuse gastrique constatée aux autopsies.

ERHRSTRÖM, en 1927, à propos de l'anémie bothriocéphalique, incriminait dans la production de l'anémie pernicieuse, l'absence d'une hormone provenant du tube digestif ; ce ne serait pas la nature de la maladie, mais la *localisation* fonctionnelle qui expliquerait l'anémie. Certaines glandes digestives produiraient cette hormone responsable de la déglobulisation.

Les premiers travaux de CASTLE et de ses collaborateurs ont pour point de départ la constatation de l'achylie anémique ; cette achylie dont le caractère particulier est de résister à l'injection d'histamine, résiste aussi le plus souvent à l'hépatothérapie alors que les autres symptômes sont généralement heureusement influencés.

En 1929, COHN et MINOT admirent dans le foie l'existence d'un principe antipernicieux qui était pour eux une base azotée ou un polypeptide.

HURST expliqua les premières expériences de CASTLE en admettant que l'achylie provoque une perturbation de la flore intestinale due au défaut de l'action antiseptique du suc gastrique, d'où prolifération d'espèces bactériennes capables de provoquer les troubles sanguins.

Les travaux récents de CASTLE et de l'école américaine donnent de l'origine de l'anémie et particulièrement de l'anémie pernicieuse une explication qui peut, pour la plupart des cas, expliquer la pathogénie du cancer de l'estomac à forme anémique.

Pour CASTLE, l'achylie peut transformer un régime

normal non carencé en un régime carencé, par déficience du suc gastrique ; la digestion des protéines, une des plus actives fonctions de l'estomac, se fait mal. Il existe une substance spécifiquement capable de déclencher la crise réticulo-endothéliale.

Expérience fondamentale de CASTLE

Un sujet sain mange 300 grammes de chair musculaire de bœuf et les rejette une heure après par vomissement provoqué mécaniquement.

On les porte à l'étuve quelques heures après avoir amené le pH entre 2,5 et 3,5 ; on neutralise après séjour à l'étuve et l'on introduit la mixture au moyen d'une sonde dans l'estomac des malades.

La première expérience porta sur dix malades tous atteints d'anémie pernicieuse avec formule sanguine caractéristique entre 750.000 et 2.700.000 globules rouges. Chez 8 de ces 10 sujets, vers le dixième jour, apparaît une crise réticulo-endothéliale et une augmentation du nombre des globules rouges exactement semblable à celle observée après ingestion d'extrait hépatique.

Le principe actif, toutefois, n'était pas contenu dans le suc gastrique seul ou la viande seule, puisque l'ingestion isolée d'un de ces deux produits ne montrait aucune régénération sanguine, de même que l'ingestion successive des deux substances à un intervalle de plusieurs heures.

Le pouvoir conféré au suc gastrique n'est dû ni à la pepsine (il n'y a aucun parallélisme entre la teneur en pepsine et le pouvoir régénérateur du suc gastrique après action sur la viande), ni au lab-ferment. Karl SINGER a montré que l'albumine d'œuf cru peut jouer le même rôle que la chair musculaire vis-à-vis du suc gastrique.

Pour LEMAIRE et LAMBIN, il paraît établi que la sub-

stance activante existe dans le suc gastrique d'achyliques exempts d'anémie pernicieuse. Elle manque non seulement dans la forme achylique, mais aussi dans celles où persiste l'acide chlorhydrique.

Il existerait donc dans le suc gastrique une diastase (facteur intrinsèque) capable de mettre en liberté aux dépens de l'albumine (facteur extrinsèque) un principe doué de propriétés hématopoïétiques, et nécessaire à l'érythropoïèse physiologique.

Pour SHARPE, Mac KEAN et Van der HEIDE, le suc duodénal aurait la même propriété.

La nature de cette diastase n'est pas connue ; elle est relativement thermostable, hydrosoluble et précipitable par l'alcool. Ce ne serait, ni la vitamine B¹, ni la vitamine B². Pour COHN, c'est peut-être un polypeptide ou une base azotée. Elle se rapproche de la présure (CASTLE), mais les procédés habituels d'étude de la digestion ne permettent pas de la mettre en évidence.

MEULENGRACHT a recherché où siégeait ce facteur antianémique et a établi que les préparations de pylore étaient fort actives, alors que celles du fundus étaient inactives, et que celles du cardia l'avaient été dans un cas. Pour cet auteur, l'anémie est due à l'atrophie avec abolition d'une fonction localisée en ce point.

Notons que le suc gastrique inactif par ingestion devient efficace par voie parentérale (MORRIS) d'où l'utilisation de suc gastrique de porc, concentré dans le vide, et appelé « addisin ».

Quoi qu'il en soit de ces recherches auxquelles sont encore attachés les noms de WILKINSON, de STRAUSS, de BARNET, TOWNSEND, HEATH, elles ont trouvé une confirmation expérimentale dans le fait d'observations de plus en plus nombreuses d'anémies survenues parfois à d'assez longues distances (8 ans : HOCHREIN), parfois très peu de temps après une réaction gastri-

que. Pour certains auteurs cette anémie existerait plus ou moins marquée dans 50 % des cas.

Quant au rôle du cancer proprement dit dans l'apparition de l'anémie, il apparaît comme très explicable d'après cette théorie. Pour HARTFALL, les modifications de la sécrétion gastrique associées au carcinome de l'estomac jouent un grand rôle dans l'étiologie de l'anémie que l'on rencontre dans cette affection. Pour d'autres auteurs, le cancer entraîne l'anémie par l'intermédiaire de l'achylie. Quoique P. E. WEIL et Jean BERNARD pensent que l'aplasie gastrique peut jouer un grand rôle dans le développement du cancer.

En tout cas, rien n'interdit de penser que la sécrétion par l'estomac du principe permettant la fonction hématopoïétique est maintenant bien prouvée et que le développement du cancer au niveau de la paroi gastrique est de nature à troubler l'hématopoïèse normale. Toutefois, on peut objecter à cette théorie que *toutes* les pylorectomies ne donnent pas lieu à l'apparition d'anémie et que des cancers gastriques situés loin du pylore ont pu en donner. La localisation exacte des points d'élaboration du principe antianémique est, il est vrai, encore discutée.

II. — L'ANÉMIE DU CANCER AVEC MÉTASTASES

Sans doute les théories précédentes peuvent avoir leur part dans la constitution d'une anémie prenant la première place du tableau clinique dans les cancers avec métastases osseuses. La théorie de l'hémolyse, la théorie de CASTLE, en particulier, gardent même dans ce cas leur intérêt. Toutefois, dès les premières observations, on trouve signalée la théorie de la dyshématopoïèse que les recherches actuelles n'ont

fait que confirmer en la développant, et il semble que les propriétés hémolysantes des cellules cancéreuses en particulier sont insuffisantes et qu'il fallut incriminer l'envahissement presque total du champ de régénération sanguine normale qui entraîne par dyshématopoïèse les modifications hématologiques et la splénomégalie constituant le syndrome clinique (MARTIN, DECHAUME et BEN RAÏS).

AUBERTIN a proposé de faire rentrer ces anémies dans le cadre des anémies par anhématopoïèse ou anémies « myéloïènes » comme celles que l'on observe dans certaines leucémies et il distingue dans le syndrome hématologique : anémie et réaction myéloïde : la réaction myéloïde est intimement liée à la présence de métastases dans la moelle même ; c'est pour cet auteur une réaction d'irritation qui peut amener parfois par généralisation une réaction parallèle de la rate ; quant à l'anémie elle peut relever en partie de l'hémolyse, comme le prouveraient les dépôts de sidérose du foie, de la rate et parfois de la moelle osseuse ; mais en outre, les métastases médullaires peuvent se comporter vis-à-vis de l'érythropoïèse comme certaines tumeurs primitives de la moelle osseuse où seule la lésion de la moelle explique l'anémie (DOMINICI).

Pour BEN-RAÏS, il n'y a pas anhématopoïèse, puisque la moelle osseuse est hyperplasiée, mais plutôt dyshématopoïèse. Le champ de régénération sanguine est diminué, soit par action mécanique (myélophtisie), soit plutôt par action toxique myélotoxicirose). L'érythropoïèse s'effectue avec ce qui reste de la moelle osseuse (FRESE et KURPJUWEIT).

EPSTEIN, PAPPENHEIM et Ad. HEINRICHS DORF admettaient que seule l'intoxication de la moelle osseuse pouvait produire la déviation du processus érythroblastique, c'est-à-dire l'hyperchromie des hématies et la réaction normo-mégaloblastique.

On sait en effet qu'une minime quantité de tissu myéloïde peut régénérer le sang, et que, d'autre part, la rate présente des signes de reviviscence fœtale. La réaction métaplastique du sang ne résulte pas toujours d'une dégénérescence primitive et globale de la moelle osseuse (MACH et KLAGÈS). En dehors du fait que la plus grande partie du champ médullaire ne peut plus fournir une quantité suffisante de globules rouges, il existe sans doute une autre raison qui permet d'expliquer l'existence d'une telle formule sanguine : le processus d'hémolyse ne peut-il pas trouver là une nouvelle application. La dyshématopoïèse serait due à l'action du pouvoir hémolytique agissant *in situ* par la présence des cellules néoplasiques au milieu du centre producteur sanguin. Son action s'exerce non seulement sur des éléments formés prêts à être lancés dans la circulation, mais encore sur ceux qui, jeunes, n'ont pas fait leur évolution complète ; il peut donc y avoir un certain degré d'hémolyse comme le montre la sidérose ; mais hémolyse spéciale, faite au niveau même des métastases, qui trouble le cycle des éléments normaux du sang, dont une partie est détruite et l'autre lancée dans la circulation avant d'avoir terminé leur évolution.

Peut-être ces phénomènes d'inhibition médullaire, d'action toxi-hémolytique, peuvent-ils expliquer certains cas où l'on n'a pas retrouvé de métastases même microscopiques dans la moelle, et où cependant la formule sanguine devait faire penser à une généralisation osseuse du cancer gastrique. N'y aurait-il pas avant la constitution anatomique de la métastase, une action locale sur la moelle, lysant les globules rouges ou entravant leur développement ?

On peut d'ailleurs objecter que toute cette théorie de l'action du cancer sur les éléments formateurs du sang se heurte à deux objections :

1° l'existence de cancers gastriques ou autres ayant atteint la moelle osseuse et ne provoquant pas d'anémie ;

2° le fait des cancers primitifs de la moelle des os coexistant avec une formule sanguine sensiblement normale.

OBSERVATION

T. M..., employé de chemin de fer, entre le 14 novembre 1934, Salle Dreyfous, lit n° 20.

Depuis 15 jours, une profonde atteinte de l'état général l'a forcé à demeurer couché chez lui ; déjà asthénique depuis quelque temps, il a dû brusquement s'aliter en raison d'une crise douloureuse consistant en douleurs de siège : *articulaire* dans les épaules et *osseux* au niveau des côtes ; quelques douleurs plus vagues dans les deux jambes.

Les douleurs scapulaires entraînaient une certaine gêne à la mobilisation des épaules ; elles ne s'accompagnaient pas de phénomènes inflammatoires (ni rougeur, ni œdème, ni modification des téguments), mais de quelques courbatures généralisées.

Une semaine environ après le début, la température a fait une ascension à 39° ; elle est depuis demeurée sensiblement en plateau à ce niveau.

Les douleurs ont persisté jusqu'à l'entrée du malade à l'hôpital.

On peut rattacher à ces troubles récents un ensemble de signes pathologiques dont le début semble remonter au mois de mars 1934. A cette époque le sujet a commencé à ressentir quelques troubles digestifs : pesanteurs de la région épigastrique, survenant de 3 à 4 heures après le repas de midi (mais pas après le repas du soir), apparition simultanée d'un certain degré d'*anorexie*, d'*asthénie*, de *constipation*. Le malade ayant consulté son médecin, suivit sur ses conseils un régime sévère. Mais les troubles observés persistèrent ; le sujet a maigri de 10 kilos environ.

En juillet, ces symptômes se sont accrus ; les sensations douloureuses dans l'hypochondre droit survenant

quelques heures après le repas de midi étaient suivies, mais non calmées, par des vomissements alimentaires tardifs. Le sujet n'a jamais eu d'hématémèse. Il a consulté à nouveau son médecin qui lui a conseillé de poursuivre le régime.

Depuis cette époque, il y a eu persistance de troubles digestifs sans périodicité nette : douleurs, anorexie, vomissements, aggravation progressive de la pâleur, de l'asthénie, de l'amaigrissement ; plus récemment est apparu un état de nervosité très marquée.

A l'entrée du malade, on lui fait une transfusion de 100 cc. et en vingt-quatre heures, 20 cc. d'huile camphrée ; régime institué : 100 grammes de foie de veau frais par jour.

Examen le 15 novembre.

Le malade est extrêmement pâle, son teint est blanc-jaunâtre : les muqueuses et les extrémités sont très décolorées.

Toutefois, l'amaigrissement n'est pas très marqué à première vue ; la peau est sèche.

La température est à 39°8, le pouls à 130 ; il existe une tachypnée à 35.

La pointe du cœur bat dans le cinquième espace sur la ligne mamelonnaire ; les bruits sont réguliers ; il n'existe pas de bruits adventices. La tension artérielle est à 11-6 1/2.

L'examen pulmonaire montre :

En avant : à gauche : poumon normal.

à droite : la matité hépatique remonte jusqu'au sixième espace.

En arrière : il existe une submatité des deux bases.

à droite : un souffle pleurétique se prolongeant vers la gauche à la partie moyenne des poumons.

Il existe quelques râles à la partie supérieure du sommet droit.

L'*abdomen* est tendu, mais sans circulation collatérale ; il existe une matité dans les flancs lorsqu'on met le sujet en position latérale.

Le *foie* est difficile à délimiter en raison du météorisme abdominal : sa limite inférieure est à trois travers de

doigts au-dessous du rebord costal ; sa surface est difficile à sentir.

La rate n'est pas palpable ; à la percussion il existe sur la ligne axillaire une matité qui paraît répondre à l'épanchement de la base gauche.

Examen génital : négatif.

Au toucher rectal : quelques hémorroïdes externes : l'ampoule rectale est petite ; aucune lésion perceptible de la muqueuse.

L'examen des articulations dont a souffert le malade ne montre aucun symptôme objectif.

Il n'existe pas de troubles moteurs, pas de modification de la sensibilité, pas de douleur à la palpation des épiphyses.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont normaux. Le réflexe cutané plantaire se fait en flexion. Les réflexes du membre supérieur sont également normaux, ainsi que les réflexes pupillaires.

Les troubles trophiques sont moins marqués qu'on pouvait le penser ; on ne constate, en effet, qu'une légère amyotrophie généralisée.

On trouve quelques ganglions axillaires gauches, très mobiles ; il n'en existe pas contre ni au creux sus-claviculaire, ni au niveau de la région inguinale.

Pas de symptômes méningés, ni raideur de la nuque, ni contracture, ni signe de Kernig. Pas de troubles sphinctériens.

Examen des yeux : léger strabisme externe à droite, mydriase, sclérotiques décolorées, pupilles réagissant bien, aucune inégalité pupillaire.

Examen endo-buccal :

muqueuses décolorées ;

pas de leucoplasie ;

pas de stomatite, langue humide.

Mais il existe un certain état d'agitation qui nécessite l'emploi de gardénal.

Les urines, abondantes, ne contiennent ni albumine, ni sucre, ni pigments biliaires.

Les temps de coagulation et de saignement sont normaux, le signe du lacet est négatif.

La formule sanguine montre l'existence d'une anémie importante, avec réaction médullaire nette.

G. R. 1.860.000 (anisocytose, polychromatophilie, poïkilocytose).

G. B. 14.640.

Polynucléaires neutrophiles	69
Polynucléaires éosinophiles	0
Polynucléaires basophiles	1
Grands mononucléaires	1
Moyens mononucléaires	26
Lymphocytes	2
Myélocytes	1

Hématies nucléées 16 % leucocytes.

Dosage d'urée 0,52.

Le malade est mis à la quantité de 200 grammes de foie de veau par jour.

EVOLUTION.

Le 16 novembre : Résistance globulaire :

H ¹	5,0
H ²	4,2
H ³	2,4

Bilirubinémie : 0,040 par litre de sérum.

Le sujet est mis à 250 grammes de foie de veau par jour.

Le 18 novembre : Numération globulaire :

G. R. 2.276.000.

G. B. 14.240.

Polynucléaires neutrophiles	64
Polynucléaires éosinophiles	2
Polynucléaires basophiles	1
Grands mononucléaires	
Moyens mononucléaires	27
Lymphocytes	2
Myélocytes	1

Hématies nucléées 14 % leucocytes.

Plaquettes 60.000.

Le 19 novembre : L'état général présente une amélioration sensible, la lucidité psychique redevient complète; les symptômes d'agitation cèdent, la dyspnée a disparu, la température est tombée à 38°; la diurèse s'est élevée à 2 litres 500; l'abdomen n'est plus tendu ni météorisé;

il y a disparition de la matité dans les flancs ; mais *la rate est palpable*.

L'examen des urines ne montre ni albumine, ni sucre, ni pigments, ni sels. Il n'existe que des traces d'urobiline ; présence de chromogène.

La recherche du sang dans les urines par la réaction de Meyer a été négative.

On donne au malade à partir de ce jour 300 grammes de foie de veau quotidiennement.

Le 20 novembre : Le *tubage gastrique* après injection d'histamine permet de retirer un suc nettement acide.

	HCl libre	HCl total
Avant histamine	0	0,255
Histamine à 10 h. 09.		
	HCl libre	HCl total
Après histamine :		
10 h. 19, I	0,766	1,460
10 h. 29, II	pas de liquide	
10 h. 39, III	2,774	3,066
10 h. 59, IV	2,044	2,555
11 h. 09, V	1,314	2,044
11 h. 24, VI	0,730	1,241

Le 23 novembre : L'amélioration de l'état général s'accroît ; le malade s'assied aisément dans son lit pour l'examen, la température continue sa descente : elle est à 37°8, le pouls à 100, la tension artérielle à 10/7 ; la diurèse atteint 4 litres.

L'examen pulmonaire permet de constater la réapparition des vibrations vocales à la partie moyenne du poumon droit ; la matité diminue. A gauche, l'épanchement diminue nettement.

Le foie déborde de trois travers de doigts ; la rate demeure palpable.

Il n'existe au point de vue cardiaque aucun bruit adventice ; les bruits sont bien frappés.

Examen oculaire (fait dans le service du Professeur TERRIEN) :

Signes de rétinite bilatérale (papilles normales).

Quelques exsudats blancs.

Quelques petits points hémorragiques péripapillaires, sans œdème des papilles.

Le 27 novembre : Le malade accuse à nouveau des troubles digestifs : pesanteurs dans la région gastrique durant toute la soirée, gênant le sommeil, régurgitation.

Pas de point douloureux net à la palpation, mais endolorissement de tout l'hypochondre gauche.

Le 28 novembre : *Examen hématologique.*

G. R. 2.720.000.

G. B. 13.420.

Polynucléaires neutrophiles	61
Polynucléaires éosinophiles	2
Polynucléaires basophiles	1
Grands mononucléaires	4
Moyens mononucléaires	27
Lymphocytes	5

Hématies granuleuses 6,6 %.

Hématies nucléées, 2 %.

Hémoglobine (dosage fait par fer quantitatif) : 6 gr. 315
valeur globulaire : 0,823.

Le 29 novembre; Bordet-Wassermann: négatif.

Cuti-réaction négative.

Le soir du 30 *novembre*, le malade présente une intolérance au foie de veau frais qu'il vomit.

D'autre part, l'état de l'appareil pulmonaire s'améliore nettement ; le niveau des épanchements pleuraux s'abaisse des deux côtés ; la tension artérielle est à 10-6 1/2, la température à 37°4, le pouls à 108 ; les bruits du cœur demeurent normaux.

Le 1^{er} décembre : En raison de l'intolérance au foie de veau frais, on le donne au malade en ampoules buvables à raison de 3 par jour.

Le 3, l'état général du malade, très nettement amélioré jusqu'alors, recommence à décliner ; la sensation d'épuisement augmente ; la température est à 37°8, le pouls à 130, la tension artérielle, par contre, s'élève à 11 1/2-8.

Le malade présente une épistaxis, à 6 h. 30 ; on note au niveau des points de piqûre (huile camphrée), une tendance aux ecchymoses.

Le 4, une transfusion de sang est pratiquée (150 cc.); elle est d'ailleurs mal supportée; le malade accuse des malaises; son pouls s'accélère à 140; l'état général demeure déficient. La hauteur des épanchements pleuraux remonte au niveau primitif, le malade a une seconde épistaxis.

Le lendemain les troubles digestifs paraissent avoir cessé; la tension artérielle atteint 12-8 1/2; on redonne du foie frais à la dose de 100 à 150 grammes quotidiens; et on y adjoint deux fois par jour de la poudre d'estomac de porc.

Un examen d'urines ne montre encore rien d'anormal; la réaction de Meyer y est négative; l'examen cytologique des urines recueillies (sans sondage) montre de très rares leucocytes, une absence totale d'hématies, quelques cellules épithéliales et de très nombreux germes mobiles.

Le 6 décembre : Troisième transfusion de sang : elle est à nouveau mal supportée : le malade ressent un grand frisson, la température s'élève à 41°. Par la suite, apparition d'un certain degré de subictère.

Le 7 décembre : L'état général est mauvais, le sujet très asthénique, la température se maintient à 39°2, le pouls à 140; la diurèse est seulement à un litre.

Le niveau des épanchements pleuraux demeure élevé; l'abdomen est tendu, il existe de la submatité dans les flancs, un certain degré de météorisme péri-ombilical. Au cœur, tachycardie, mais bruits bien frappés.

Le malade se plaint à nouveau depuis plusieurs jours de douleurs dans les membres inférieurs. Nouvelle intolérance au foie de veau frais que l'on cesse.

Le 8, la température atteint 40°, le malade a de nouveau une épistaxis. On adjoint au traitement une injection de 1 cc. d'extrait de foie.

La numération globulaire faite ce jour montre une baisse notable des globules rouges.

G. R. 1.715.000.

G. B. 10.560.

Polynucléaires neutrophiles 61

Polynucléaires éosinophiles 4

Polynucléaires basophiles	1
Grands mononucléaires	2
Moyens mononucléaires	27
Lymphocytes	2
Myélocytes	3

Hématies granuleuses 9,33 %.

Hématies nucléées 7 % dont 1/3 de mégalo blasts.

Hémoglobine (dosage pondéral) : 3 gr. 12.

Valeur globulaire : 0,648.

Le 9, bien qu'il y ait eu une nouvelle épistaxis, le malade se sent mieux, la température tombe à 39°1.

Le 11 décembre : L'état général paraît s'améliorer ; la tension artérielle est à 10 1/2-6 1/2 ; au cœur, bruits toujours bien frappés.

Le niveau de l'épanchement remonte à la partie moyenne du poumon à droite, au tiers supérieur à gauche ; le souffle pleurétique est perçu de la partie moyenne à la base.

L'abdomen est encore tendu, il existe de la submatité dans les flancs.

Tout en continuant le traitement : foie spécialisé en ampoules, extrait de foie injectable, poudre d'estomac de porc, on adjoint à ce traitement du foie de veau frais à la dose de 150 grammes par jour.

Le 14 : Les troubles digestifs reprennent à nouveau : pesanteurs gastriques, nouvelle intolérance au foie frais que l'on supprime encore.

Le pouls est à 132, la tension artérielle à 10 1/2-7.

Le foie de veau frais sera repris normalement le 17, à moindre dose (100 grammes) que l'on augmentera peu à peu, et sous forme de tranches saisies au feu. Le malade le supporte bien, l'état général se maintient, température à 37°9, pouls à 124; tension artérielle à 10 1/2-6 1/2. Diurèse 2 litres.

Le 18, nouvel examen hématologique, qui montre une légère amélioration avec poussée d'éléments jeunes :

G. R. 2.180.000.

G. B. 12.140.

Polynucléaires neutrophiles	60,3
Polynucléaires éosinophiles	2

Polynucléaires basophiles	0
Grands mononucléaires	3
Moyens mononucléaires	19,8
Lymphocytes	6,2
Myélocytes	5,5
Formes primitives	3

Hématies nucléées 29 %, dont 1/3 de mégalo blasts.

Hémoglobine (dosage pondéral) : 4 gr. 09.

Valeur globulaire : 0,802.

Le 22 décembre : Une ponction pleurale exploratrice montre la présence d'un liquide louche, citrin, très fibrineux. L'examen de laboratoire y montre l'absence de polynucléaires et de germes ; il n'existe que de nombreuses cellules endothéliales et les cultures sur bouillon et gélose demeureront négatives.

Au cœur, bruits bien frappés. T. A.: 11 1/2-8.

Le 23 décembre : La diurèse atteint 3 litres, les épanchements semblent diminuer, le malade accuse de vives douleurs au niveau des membres inférieurs sans localisation précise.

Le 26 décembre : L'état général du malade est plus mauvais ; la température s'élève à 38°7 ; voussure nette de l'hémithorax droit ; le niveau de l'épanchement remonte jusqu'à la pointe de l'omoplate ; le niveau à gauche remonte au tiers moyen.

L'abdomen est tendu, météorisé ; il existe de la submatité dans les flancs.

Léger œdème prenant le godet au niveau du dos du pied.

Le 28, très légère épistaxis ; d'autre part, les troubles digestifs (anorexie, nausées) reprennent ; le sujet ressent, quelques heures après le repas du soir et durant toute la nuit, des brûlures gastriques.

Aucune douleur n'a pu être, d'autre part, réveillée par la palpation. Le foie est gros, la rate est palpable, l'état général mauvais ; la température est à 38°6.

Le foie de veau frais devient à nouveau impossible à tolérer, sous quelque mode de présentation que ce soit. Cependant, l'hépatothérapie est continuée sous forme d'ampoules (2 ampoules de foie buvables, 2 ampoules de foie injectables).

L'état général continuera à décliner. On note le 31 décembre une ecchymose palpébrale gauche ; les troubles digestifs persistent ; l'abdomen est tendu, météorisé ; la constipation opiniâtre. On perçoit un ganglion sus-claviculaire *droit* de la taille d'une petite noix, et dur. Les bruits du cœur sont toujours bien frappés ; le pouls accéléré à 140, la température est seulement à 37°6, la tension artérielle se maintient à 11 1/2-8 1/2.

Une numération globulaire donne les résultats suivants :

G. R. 1.720.000.

G. B. 11.360.

Polynucléaires neutrophiles	55
Polynucléaires éosinophiles	2
Polynucléaires basophiles	0
Grands mononucléaires	4
Moyens mononucléaires	20
Lymphocytes	7
Myélocytes	8
Éléments jeunes	4

Hématies nucléées 20 % leucocytes.

Hématoblastes 70.000.

Hémoglobine : 1 gr. 60 %.

Valeur globulaire : 0,332.

L'état général continue à s'aggraver ; on note durant les jours suivants une élévation de température légère et irrégulière, une anorexie presque absolue : les œdèmes malléolaires s'accroissent. Le 5 janvier, on perçoit une masse épigastrique dure, bosselée, transmettant les battements aortiques et le malade meurt le 6 janvier 1935.

VÉRIFICATION ANATOMIQUE

Abdomen : A l'incision du péritoine, issue de plusieurs litres de liquide trouble. Il existe des brides de périspléno-épiploïques qui créent une véritable strangulation au niveau du colon transverse. Mésosigmoïdite rétractile.

Dans l'étage supérieur de l'abdomen, il existe une masse dure, bosselée, englobant l'antrum pylorique, le py-

lore, la première partie du duodénum et adhérent au côlon transverse.

Il existe une infiltration dure, rétractile, de tout le petit épiploon.

On note une rétraction de la petite courbure de l'estomac et surtout, l'existence d'un néoplasme de *type ulcéro-végétant* étalé en masse, *intéressant près de la moitié des faces de l'estomac, l'antra pylorique et le pylore*. Il existe deux ulcérations de la taille d'une pièce de 1 fr. au niveau de l'antra ; une ulcération, de la taille d'une pièce de 5 fr., plus creusée, au niveau du pylore. On peut introduire aisément la pince par l'orifice pylorique, cependant sténosé.

Le pancréas n'est pas induré, mais il existe une grosse masse de ganglions prévertébraux indurés.

Le foie pèse 1.990 grammes, il est d'aspect normal, à la coupe ; il n'existe pas de nodule cancéreux secondaire.

Les reins, d'aspect normal, pèsent :

le droit, 220 gr. ;

le gauche, 200 gr.

La rate paraît normale et pèse 390 grammes.

Au niveau du *thorax*, on note des épanchements pleuraux bilatéraux, abondants surtout à droite, séreux.

Les poumons, très refoulés par l'épanchement, sont d'aspect normal à la coupe. Poids :

droit, 380 gr.

gauche, 550 gr.

Enfin il existe un petit épanchement péricardique séreux, avec aspect normal de la paroi ; le volume du cœur est normal ; il n'existe aucune lésion valvulaire.

Nous étions, après cet examen anatomique macroscopique, en droit de penser que le cancer gastrique se compliquait de métastases osseuses :

Cliniquement, en effet, nous avons pu noter dans l'histoire du malade l'existence de douleurs osseuses siégeant dans les côtes et les jambes, et persistantes.

L'existence d'une grosse rate et d'un syndrome hémorragique plus accentué que normalement (épistaxis, ecchymoses aux points de piqûres), ainsi que l'âge du sujet étaient également en faveur d'une généralisation à la moelle osseuse.

Enfin l'examen hématologique se révéla être du type de ceux que l'on rencontre dans les cas de cancers propagés à la moelle osseuse : il montrait en effet :

a) une grande quantité d'hématies nucléées ayant atteint 29 % des éléments blancs et parmi lesquels on pouvait compter un tiers de mégaloblastes ;

b) de même il existait une forte proportion de myélocytes ayant atteint jusqu'à 8 % des leucocytes.

L'examen histologique donna les résultats suivants qui confirmèrent notre opinion :

Estomac : Il s'agit d'un *cancer atypique* qui a subi sur la plus grande partie de son étendue une dégénérescence colloïde.

En certains points, on note des loges irrégulières, communiquant largement entre elles et remplies d'une substance mucoïde se colorant en rose pâle par le muci-carmin, et au sein de laquelle se trouvent disséminées quelques cellules néoplasiques altérées, à noyau pycnotique ou mal colorable.

En d'autres points, la dégénérescence est moins prononcée, le tissu cancéreux est plus compact et se montre constitué par la *juxtaposition* de tubes formés eux-mêmes d'une assise de petites cellules cubiques à noyaux foncés. Au milieu de ces cellules, on remarque quelques figures de karyokinèse et d'assez nombreux aspects de monstruosité cellulaires.

Dans certaines zones de néoplasme, on remarque une infiltration à polynucléaires plus ou moins abondante.

Rate : Elle ne présente pas de signes d'invasion néoplasique.

Les follicules sont d'apparence normale, à limites peut-être un peu indécises.

Dans la pulpe, on aperçoit de nombreuses figures macrophagiques sous la forme de cellules bourrées de grains de pigments. On note également la présence de quelques polynucléaires, de quelques myélocytes et surtout de cellules à noyau pâle et à protoplasme basophile qui, rapprochées des éléments précédents, peuvent être interprétées comme myéloblastes.

On rencontre également quelques globules rouges à noyau, mais ceux-ci en petit nombre et difficilement reconnaissables.

La rate est donc le siège d'un processus macrophagique intense et d'une réaction myéloïde indiscutable.

Foie : Il ne présente ni infiltration néoplasique ni dégénérescence graisseuse.

Le rein est normal.

Ganglions : Quelques ganglions prélevés dans le voisinage de l'estomac montrent une infiltration néoplasique. Le néoplasme affecte ici un aspect très atypique, ne prenant que de place en place un aspect tubulé ; les monstruosité cellulaires sont extrêmement abondantes.

Sur d'autres ganglions, la dégénérescence colloïde est très prononcées.

Moelle osseuse (fig. I et II) : Les fragments osseux ont été prélevés au niveau du sternum. Bien que l'aspect macroscopique de ces fragments n'ait rien révélé d'anormal en dehors d'une rougeur plus prononcée qu'à l'état normal, l'examen microscopique permet de mettre en évidence une large infiltration néoplasique.

Sur les coupes pratiquées après décalcification à l'acide azotique à 8 %, on voit en effet à côté des trabécules osseuses et du tissu médullaire très riche en éléments, des zones néoplasiques qui reproduisent, dans leurs caractères essentiels, le néoplasme d'origine. Le cancer est ici également très atypique. Par places, cependant, on aperçoit des tubes assez nettement individualisés, formés d'une assise de cellules cubiques ; en d'autres endroits, l'aspect est celui d'une infiltration irrégulière par des cordons anastomosés ou bien encore, celui d'un carcino-

me alvéolaire en pleine dégénérescence colloïde. Comme au niveau de l'estomac, les karyokinèses sont assez fréquentes ainsi que les figures de monstruosité cellulaires.

Un point intéressant à noter est le caractère diffus de l'infiltration cancéreuse au niveau des fragments osseux examinés. Le tissu néoplasique est en contact intime avec le tissu médullaire. Dans certains endroits, on trouve des groupements de cellules néoplasiques ou même des cellules néoplasiques isolées en plein milieu des éléments du tissu médullaire.

Ce tissu médullaire est du reste en pleine reviviscence et se montre constitué par une accumulation de cellules uninucléées dont certaines présentent un protoplasme chargé de granulations, ce qui permet de les identifier en tant que myélocytes. Les myélocytes éosinophiles sont assez nombreux. Les leucocytes granuleux arrivés à maturité, c'est-à-dire les polynucléaires, ne sont présents qu'en petit nombre.

En ce qui concerne les éléments de la série rouge, contrairement à ce qu'aurait pu laisser supposer l'examen du sang périphérique, les globules rouges à noyaux n'ont été trouvés qu'en proportion très faible dans le tissu médullaire.



Le diagnostic se trouvait ainsi confirmé ; il s'était agi d'une anémie cancéreuse et le cancer gastrique originel s'était généralisé à la moelle osseuse.

Nous n'insisterons pas sur la difficulté qu'il y avait à l'établir grâce au seul tableau clinique. Toutefois nous noterons les quelques points intéressants que l'histoire de la maladie et les examens pratiqués nous semblent présenter :

1^o La température fut élevée durant tout le temps du séjour du malade à l'hôpital. Nous avons vu précédemment que les cas de ce genre n'étaient pas rares, bien que le mécanisme de cette fièvre soit mal connu et livre place à de nombreuses hypothèses.

2° De même, nous noterons l'abondance des œdèmes des séreuses : épanchement pleural bilatéral, épanchement péritonéal abondant, petit épanchement péricardique.

3° L'examen hématologique en dehors des constatations de normo et mégalo-blastose et de myélocytose, montra encore :

l'existence d'une résistance globulaire normale ;

le fait que la valeur globulaire alla en décroissant, irrégulièrement mais sensiblement, au fur et à mesure de l'évolution ;

de 0,829 le 28 novembre, elle tombe, en effet, à 0,648 le 8 décembre, 0,802 le 18 décembre et enfin 0,332 le 28 décembre.

Il faut donc remarquer qu'à une diminution du nombre de globules rouges de un million (2.720.000 et 1.720.000) correspondit un abaissement de la valeur globulaire de 60 % environ. L'intensité croissante de l'anémie et l'hypochromie allèrent de pair, ce qui est contraire aux notions généralement admises, d'autant plus que la valeur globulaire dans les cancers avec métastases osseuses est généralement supérieure à l'unité.

4° Il n'a pas été pratiqué d'examen radiologique chez ce malade. A son arrivée, son état général était si mauvais, que faute d'une installation portative qui eût rendu l'examen facile, on se fit scrupule de lui imposer un transfert et un examen fatigants. Par la suite, sans doute, l'état général s'améliora ; il s'améliora même de façon tellement inattendue que le diagnostic posé fut celui d'une anémie pernicieuse réagissant au traitement opothérapique. Nous regrettons l'absence de clichés de l'estomac et des os qui eussent peut-être permis dès lors de poser le diagnostic avec certitude.

5° Il nous faut d'ailleurs revenir sur l'amélioration vraiment étonnante qui se manifesta chez ce malade

dès son arrivée à l'hôpital : chute notable de la température, diminution de l'asthénie, augmentation de la diurèse, accompagnés d'une certaine euphorie; le sujet se sentait très amélioré ; les examens hématologiques montrèrent parallèlement une augmentation notable du nombre des globules rouges qui ne dura d'ailleurs pas :

1.860.000 le 15 novembre ;

2.276.000 le 18 novembre ;

2.720.000 le 28 novembre (avec 6,6 hématies granulo-filamenteuses) ;

1.715.000 le 8 décembre (avec 9,33 hématies granulo-filamenteuses) ;

2.180.000 le 22 décembre ;

1.720.000 le 28 décembre.

On voit qu'en quatorze jours, il y eut un gain de 860.000 globules rouges en même temps que se produisait une crise réticulocytaire. Cette dernière fut moins intense sans doute qu'au cours de certaines anémies pernicieuses. Néanmoins, elle témoigna d'un processus passager de réaction médullaire favorable.

A quoi faut-il l'attribuer ?

Pour une part au repos à l'hôpital mais avant tout à l'opothérapie hépatique. Il est vrai que cette amélioration fut très passagère, mais nette, au point, nous l'avons dit, de donner l'impression trompeuse d'une anémie idiopathique réagissant au traitement.

La littérature ne manque d'ailleurs pas d'observations de ce genre :

Bien avant l'hépatothérapie et la gastrothérapie, KROCKIEWICZ, puis HAYEM signalèrent des améliorations nettes avec élévation du taux des globules rouges (1.944.000 à 2.696.000 et 2.262.000 à 2.802.000) sous l'influence du repos et de la thérapeutique employée alors.

Plus récemment, le malade de L. KINDBERG et GARCIN, en deux semaines, à la suite d'injections de tryp-

tophane, remonta en deux semaines de 2.280.000 à 2.910.000.

BOSQUIER a signalé chez un de ses malades une augmentation du nombre des hématies qui augmentèrent de 800.000 à 1.600.000.

FONTÈS et THIVOLLE, dont nous avons signalé les conceptions pathogéniques, citent quatre améliorations de néoplasmes de l'estomac par l'action isolée ou associée de tryptophane et de l'histidine et dans un de ces cas cette amélioration alla jusqu'à une augmentation de 1.000.000 du nombre des hématies.

P. E. WEIL a signalé plusieurs fois les bons résultats obtenus chez les cancéreux par la méthode de WALINSKI (injection biquotidienne d'insuline avant les repas et méthode de WHIPPLE).

Mais c'est surtout l'hépatothérapie qui a donné des améliorations de l'anémie.

GOMEZ DA COSTA signale de bons résultats dès le quinzième jour par l'opothérapie fraîche et les extraits de foie, résultats améliorés par l'adjonction d'ergostérol irradié.

P. E. WEIL encore, tout en notant que ces résultats ne présentent pas la constance et la netteté de ceux obtenus dans l'anémie idiopathique, note des améliorations qu'il attribue à l'hépatothérapie.

GARNET CHENEY signale même l'apparition de crises réticulocytaires, tout comme dans l'anémie pernicieuse cryptogénétique, par l'extrait de foie associé au traitement ferrique.

AUBERTIN a signalé une anémie qui fut très améliorée par le traitement hépatique, chez un malade atteint de cancer digestif inopérable.

Naturellement, il ne s'est agi que d'améliorations de très courtes durées. Mais nous avons vu chez notre malade à quel point elles peuvent changer l'aspect de la maladie.

D'autres auteurs d'ailleurs ont discuté les résultats de l'hépatothérapie. Celle-ci n'a apporté aucune amélioration aux malades de LÉON KINDBERG et GARCIN, MONNIER et POUMIER.

Pour FIESSINGER, l'origine digestive du cancer est un obstacle à l'hépatothérapie, « le foie de veau fait vomir » et cet auteur cite un échec au cours d'une anémie profonde due à un cancer ulcéré.

De même RIEUX note que le foie est mal supporté, et en outre, précise l'action nocive possible du foie de veau sur l'appareil rénal.

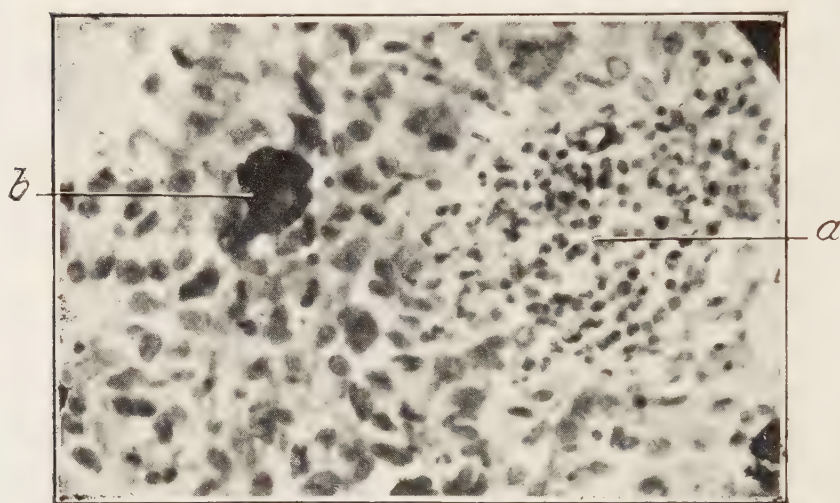
Nous avons vu que chez notre malade l'administration du foie de veau par voie buccale avait dû être supprimée à plusieurs reprises. Peut-être conviendrait-il d'administrer par tubage duodénal du suc de foie et du suc gastrique préalablement mis en contact, ce qui renforcerait l'action antianémique. En tout cas, nous possédons dans l'hépatothérapie injectable un moyen facile d'administration du foie.

La gastrothérapie est amenée sans doute à procurer des améliorations identiques ; nous n'avons pas retrouvé d'observation en relatant dans un cancer de ce genre. Chez notre malade ce traitement n'a pu amener aucune amélioration, mais il n'a été institué que tardivement alors que l'hépatothérapie ne donnait plus d'amélioration.

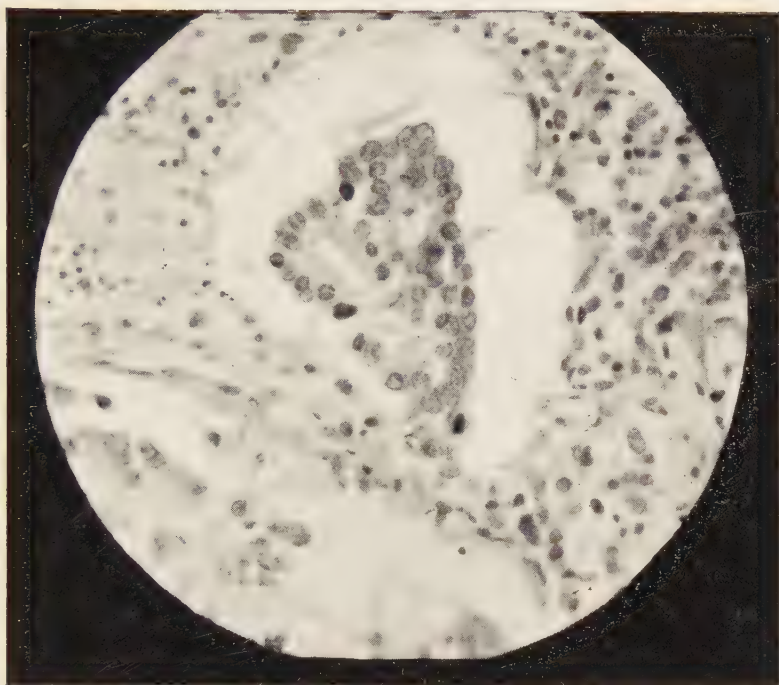
6° Rappelons que le malade reçut trois transfusions de sang : la première le 14 novembre, à l'entrée (100 cc.) fut bien supportée ; la seconde le 4 décembre (150 cc.) fut suivie de malaises et d'une accélération du pouls à 140; après la troisième faite le 6 décembre survint un grand frisson, et la température s'éleva à 41°.

Les transfusions ont donc été, dans l'ensemble, mal tolérées. On sait qu'il en est fréquemment de même dans les transfusions pratiquées en dehors d'une simple déperdition sanguine hémorragique.

FRAGMENTS OSSEUX PRÉLEVÉS AU NIVEAU DU STERNUM



- a.* Tissu médullaire persistant au milieu de l'invasion néoplasique
- b.* Tache accidentelle au-dessous de laquelle on aperçoit en plein tissu néoplasique deux kariokinèses dont les plaques équatoriales se présentent de champ.



Un des aspects du tissu néoplasique ayant envahi le sternum.
Le néoplasme affecte ici l'aspect de tubes pseudo-glandulaires.

d'abondantes métastases osseuses qu'on avait déjà pu soupçonner durant la vie par l'examen clinique ou l'examen radiographique. Les métastases osseuses figurent certainement parmi l'une des causes les plus importantes de l'anémie et justifient même la description d'une forme spéciale avec métastases médullaires du cancer gastrique à forme anémique.

Vu :

LE DOYEN,

ROUSSY.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

FIESSINGER.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Parmi les travaux que nous avons consultés, nous n'indiquons ici que ceux postérieurs à 1910. Pour les publications antérieures, on voudra bien se reporter à la *Thèse* de MARCORELLES (Paris, 1910, G. Steinhil, éditeur).

AUBERTIN. — Anémies cancéreuses. In *Traité de Pathologie Médicale* (Roger, Widal, Teissier), 1927, t. IX, p. 143.

BASTECKY (J.) et VARADI (St.). — Les pseudo-tumeurs de l'estomac dans l'anémie pernicieuse. *Le Sang*, 1935, n° 1.

BEN-RAÏS (H.). — Dyshématopôïèse et cancer. Anémie splénique. Forme clinique des tumeurs secondaires des os. *Thèse de Lyon*, 1926.

BOSQUIER (R.). — La forme anémique du cancer de l'estomac (à propos de deux cas). *La Clinique*, 26 décembre 1913, p. 823.

BUFFET. — Contribution à l'étude des souffles jugulaires dits « anémiques ». *Thèse de Paris*, 1920.

CARNOT (P.), BÉNARD (H.) et BOLTANSKY. — Anémie pernicieuse hémorragique (grosse réaction myéloïde du type métaplastique) au cours d'un ulcère cancérisé de l'estomac. *Paris Médical*, 2 avril 1927, p. 338.

CASTLE (W. B.). — L'achlorhydrie et l'anémie pernicieuse. *British Med. Journ.*, 1929, I, p. 1120.

CASTLE (W. B.), TOWNSHEND (W. C.) et HEATH (W. C.). — Relation étiologique entre l'achylie gastrique et l'anémie pernicieuse. *Am. Journ. of Med. Ass.*, n° 180, sept. 1930, p. 305.

- CHEVALIER (P.). — Hématologie. *La Pratique Médicale Française*, n° 15, oct. 1934.
- CORNIL (L.), BLANC (F.) et LAPLANE (R.). — Forme biermérianne du cancer de l'estomac. *Société de Médecine de Marseille*, 15 mai 1932.
- COTTE et ANSTETT. — Cancer de l'estomac à forme anémique. *Lyon Médical*, 9 juin 1929.
- DEGROOTE (H.). — Les difficultés du diagnostic dans le cancer de l'estomac. *Thèse de Lille*, 1925.
- DEJUST-DEFIOL (S.). — Le principe anti-anémique des extraits gastriques. *Le Sang*, 1935, n° 3.
- DESPLAS (B.) et SAVIGNAC (R.). — A propos d'un cas de cancer de l'estomac à forme anémique. Gastrectomie. Guérison. *Société de Gastro-entérologie de Paris*, 10 décembre 1928.
- EHRSTRÖM (R.). — Sur l'origine gastro-intestinale de l'anémie pernicieuse. *Zeitschr. f. Klin. Med.*, 1928, t. CV, p. 106.
- ENRIQUEZ (E.) et WEIL (M. P.). — Diagnostic biologique du cancer de l'estomac par les méthodes récentes. *Archives des Maladies de l'Appareil digestif*, octobre 1912, p. 563.
- EVARD (R.). — Contribution à l'étude du cancer gastrique à forme d'anémie pernicieuse. *Thèse de Montpellier*, 1922.
- FIESSINGER (N.). — Anémies. Le traitement par la méthode de Whipple (Coll. *La Pratique Médicale Illustrée*), Paris, 1930.
- FILO (E.). — Des altérations sanguines dans le cancer de l'estomac. *Bratislavské Lekárske Listy*, 1934, p. 259.
- FONTÈS (H.) et THIVOLLE (L.). — Recherches expérimentales sur les processus chimiques de l'hétopoïèse et sur la pathogénie des anémies. *Le Sang*, 1930, n° 6, p. 658.
- FREUND (E.) et KAMINER (G.). — Sur les rapports existant entre les cellules cancéreuses et le sérum sanguin. *Wiener Klin. Woch.*, n° 34, p. 1221, 25 avril 1910.
- GARVEY (J. L.) et STERN (I. D.). — Syndrome d'anémie pernicieuse et cancer. *American Journ. of Med. Assoc.*, décembre 1924, p. 847.

- GÉRIN (M. T. de). — Anémie pernicieuse. La cholestérine en biopathologie. Paris, 1926.
- GOMEZ DA COSTA. — L'action thérapeutique du foie dans l'anémie des cancéreux. *C. R. de la Soc. de Biologie Portugaise*, 5 novembre 1927, p. 421.
- GONDARD (L.). — Traitements modernes de l'anémie pernicieuse. *Gazette des Hôpitaux*, 24 août 1935.
- HARTFALL (S. J.). — L'anémie du carcinome de l'estomac. *The Lancet*, 1933, t. I, p. 74.
- HOCHREIN (M.). — Anémies après résection de l'estomac. *Med. Univers. Leipzig Münch. Med. Wöch.*, n° 32, p. 1327.
- KINDBERG (L.) et GARCIN. — Pseudo-splénomégalie par néoplasme gastrique, simulant une anémie splénique. *XIX^e Congrès de Médecine, Paris*, 1927.
- LABBÉ (M.) et BALMUS. — Anémie pernicieuse et cancer de l'estomac. *Le Sang*, n° 2, 1935.
- LEMAIRE (A.) et LAMBIN (P.). — Le problème de l'anémie pernicieuse. *Le Sang*, n° 2, 1933.
- LEMAIRE (H.). — Etat hémophilique survenu au cours d'un cancer de l'estomac à forme anémique. *Archives des Mal. du cœur*, 1912, p. 799.
- LE NOIR (P.), BARIÉTY (M.), MANOUL (L.). — Retentissement œsophagique et duodénal d'un cancer gastrique sous-cardiaque à forme hémorragique et anémique. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 7 mai 1926.
- LOEPER, FAROY, DEBRAY. — L'anémie du cancer de l'estomac. *Le Progrès Médical*, 25 mai 1921.
- LOEPER, DEBRAY et TONNET. — Rapport lipocholestérique du sérum des cancéreux. *Soc. de Biologie*, 23 juillet 1921.
- LOEPER, FORESTIER et TONNET. — Modifications humorales des cancéreux. *Paris Médical*, 17 février 1923.
- LOEPER et MARCHAL. — Disparition et digestion des leucocytes après la leucopédèse gastrique. *Le Progrès Médical*, n° 28, 14 juillet 1923, p. 349.
- LOEPER et DE SÈZE. — Les anémies pernicieuses suraiguës de l'ulcéro-cancer gastrique. *Archiv. des Mal. de l'Appar. digestif*, 1930, p. 159.

- LOEPER, MICHAUX et DE SÈZE. — Le complexe lipo-protéique du sang et l'anémie néoplasique. *Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 4, 19 février 1930, et *Le Progrès Médical*, 8 mars 1930, p. 409.
- MACH (R. S.) et KLAGÈS (F.). — Les anémies cancéreuses myélogènes. *La Presse Médicale*, 18 juin 1930, p. 831.
- MARCHAL (G.), MALLET (L.), SOULIÉ (P.) et ALBOT (G.). — Métastases néoplasiques simulant un myélome multiple des os. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 15 février 1935.
- MARTENS. — Anémie et cancer de l'estomac. *Nederlandsch Tydschrift voor geneeskund*, Amsterdam, janvier 1926, n° 1.
- MARTIN (J. F.), DECHAUME (J.) et BEN-RAÏS. — Dyshématopoïèse et cancer. Anémie splénique. Forme clinique des tumeurs secondaires des os. *Assoc. Française pour l'étude du cancer*, 20 juin 1927.
- MAY (Et.). — La résistance globulaire. *Strasbourg Médical*, 5 octobre 1925, n° 19, p. 31.
- MELLAND (Ch.). — Anémie aiguë avec achlorhydrie. *British Medical Journ.*, 1933, I, p. 820.
- MEULENGRACHT (E.). — La présence du facteur antianémique dans les préparations de substance gastrique desséchée provenant respectivement des parties de cardia, de fundus et de pylore. *Ugeskrift for Laeger*, 1934, p. 179.
- MITROVITCH (L.). — La résistance globulaire aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium chez les cancéreux. *Le Sang*, n° 4, 1929, p. 440.
- MOEWES. — La formule leucocytaire dans le diagnostic du cancer de l'estomac et de l'achylie gastrique. *Deutsche Mediz. Wochens.*, 21 juillet 1921.
- MONNIER et POUMIER. — Présentation d'un cas de cancer de l'estomac à forme anémique d'évolution anormalement prolongée. *Soc. Médico-Chirurg. des Hôp. de Nantes*, 25 janvier 1930.
- NETOUSEK (M.). — Pathogénie de l'anémie. *Bratislavské Lekarske Listy*, 1933, p. 109.

- NORDMAN et COULOIS. — Cancer latent de l'estomac à forme anémique. *Loire Médicale*, 15 mai 1920, p. 118.
- OLIER (C.). — Contribution à l'étude du cancer de l'estomac à forme d'anémie de Biermer. *Thèse de Montpellier*, 1919.
- PARMENTIER et CHABROL. — Forme anémique du cancer de l'estomac. *Paris Médical*, 22 avril 1911, p. 479.
- PAVIOT et LEVRAT. — Cancer secondaire des organes hématopoïétiques avec myélémie. *Le Sang*, n° 4, 1934, p. 415.
- PLICHET (A.). — La leucocytose digestive. *Le Sang*, n° 2, 1927, p. 134.
- RAMOND (F.), RAVINA et ZIZINE. — Réaction cytolytique au cours du cancer gastrique. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 8 juin 1923.
- RIEUX (J.). — Anémie et cancer. *Rev. de Médecine*, octobre 1920.
- Anémie par cancer. *Traité d'Hématologie clinique*, 1926.
- La Thérapeutique des anémies.
- ROBIN (A.) et BOURNIGAUD (A.). — Anémie cancéreuse. Pathogénie. *Académie de Médecine*, 25 oct. 1921.
- ROESSINGH (M. J.). — Pathogénie de l'anémie cancéreuse. *Deutscher Archiv. für Klin. Mediz.*, t. CXXXIX, 23 mai 1922.
- ROUBIER, BOUYSET, Mlle GUILLEMIN. — Cancer de la grosse tubérosité de l'estomac à forme d'anémie grave. *Lyon Médical*, n° 16, 17 avril 1927.
- ROUSSEAU (E.). — Les formes rares du cancer de l'estomac. *Archiv. des Malad. de l'app. digestif*, août 1912, p. 428.
- SIMPSON, PLUMMER. — Cancer de l'estomac et anémie d'Addison. *Guy's hospital report*, octobre 1931.
- SYLLABA LAD et JEDLIKA VLAD. — Le traitement hépatique, preuve nouvelle de l'indépendance et de l'unité pathogénique de l'anémie pernicieuse. *Annales de Médecine*, 1930, t. XXVII, n° 2, p. 105.
- TAPIE (J.). — Anémies. Cancer de l'estomac à forme anémique. In *Pratique Médico-Chirurgicale*, p. 414.
- TIXIER (L.). — Les anémies. Paris, 1923.

- TROISIER (J.). — Anémie hémolysinique épithéliomateuse. *Gazette des Hôp.*, 9 déc. 1913, p. 2221.
- VEDEL, BAUMEL, GILAUD. — Cancer de l'estomac à forme d'anémie pernicieuse. *Soc. des Sc. Médicales et Biologiques de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen*, 1922, et in *Thèse Evrard*, loc. cit.
- VOIZOT (P.). — L'opothérapie hépatique injectable dans le traitement des anémies graves. *Thèse de Paris*, 1931.
- WEIL (P. E.) et LAMY (M.). — Deux cas d'anémie grave chez deux sœurs, causés l'un par une intoxication novarsénobenzolique, l'autre par un cancer gastrique. *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 9 mars 1925, p. 473.
- WEIL (P. E.) et BLOCH (M.). — Anémies cancéreuses. In *Pathologie Médicale*, t. V : Maladies du sang et des organes hématopoïétiques, p. 96, Paris, 1926.
- WEIL (P. E.), POLLET, Robert LÉVY et FLANDRIN. — Les traitements nouveaux de l'anémie pernicieuse progressive. *Le Sang*, n° 3, 1928, p. 218.
- WEIL (P. E.) et BENZAQUEN. — Un cas de faux cancer de l'estomac au cours d'une anémie pernicieuse. *Soc. Franç. d'Hématologie*, 5 février 1935.
- WEIL (P. E.). — Traitement de l'anémie de Biermer par l'hépatothérapie. Paris, 1933. *Thérapeutique Médicale*, vol. VI, p. 262.
- WEIL (P. E.) et BERNARD (J.). — Le cancer de l'estomac chez les biermériens guéris. *La Presse Médicale*, 19 janvier 1935.
- WEISSENBAACH (R. J.). — Etude comparée de quelques propriétés biologiques du sérum et des hématies dans les états anémiques. *Thèse de Paris*, 1913.
- Les étapes du diagnostic des syndromes anémiques. *Strasbourg Médical*, n° 19, 5 oct. 1925, p. 31.
 - Les syndromes anémiques. Anémie des cancéreux (Bibliothèque des grands syndromes, Paris, 1929).

Nous tenons à remercier la Rédaction des « Fichiers du Monde Médical » pour les excellents renseignements qu'elle nous a fournis.

